

Aus dem Institut für Klinische Chemie und Klinische Biochemie
der Freien Universität Berlin
im Klinikum Steglitz
Direktor: Professor Dr. med. H. J. Dulce

EINFLUSS VON DIÄTHANOLAMIN AUF DIE ENTERALE
RESORPTION VON ÄTHYLALKOHOL
BEI DER RATTE

INAUGURAL-DISSERTATION
zur
Erlangung der medizinischen Doktorwürde
an der
Medizinischen Fakultät der Freien Universität Berlin

vorgelegt von
Bernhard Marowski
aus Berlin

1969

Aus dem Institut für Klinische Chemie und Klinische
Biochemie der Freien Universität Berlin im
Klinikum Steglitz

Direktor: Professor Dr. med. H.J. Dulce

Einfluß von Diäthanolamin auf die enterale Resorption
von Äthylalkohol bei der Ratte

Inaugural - Dissertation
zur
Erlangung der medizinischen Doktorwürde
an der
Medizinischen Fakultät der Freien Universität Berlin

vorgelegt von
Bernhard Marowski
aus Berlin

Dekan: Professor Dr.med. Hans Heinz Naumann

Referent: Professor Dr.med. H.J. Dulce

Korreferent: Professor Dr.rer.nat. Dipl.Chem.
Hans-Jörg Risse



Gedruckt mit Genehmigung der Medizinischen Fakultät
der Freien Universität Berlin.

Promoviert am: 10. 10. 1969

Inhaltsübersicht

=====

	Seite
A. <u>Einleitung.</u>	1
B. <u>Umsatzwege des Alkohols.</u>	2
C. <u>Die Blutalkoholkurve.</u>	6
D. <u>Einflüsse auf den Alkoholumsatz.</u>	9
E. <u>Fragestellung.</u>	12
F. <u>Eigene Untersuchungen und Ergebnisse.</u>	14
I. Beschreibung der angewendeten Methoden,	
II. Untersuchungen am Ganztier.	
III. Untersuchungen am isolierten, ever-	
tierten Dünndarm der Ratte.	
G. <u>Diskussion der Ergebnisse.</u>	40
H. <u>Zusammenfassung.</u>	47
I. <u>Literaturverzeichnis.</u>	49
K. <u>Tabellen.</u>	55

A. Einleitung

Äthylalkohol in verschiedensten Zubereitungsformen ist ein weit verbreitetes, rauscherzeugendes Genußmittel. Die beim akuten oder chronischen Abusus zu beobachtenden Gesundheitsschäden stellen in vielen Ländern ein oft unlösbares Problem dar.

Es hat nicht an Versuchen gefehlt, medikamentös in die Eliminationsprozesse, beziehungsweise den Abbau des Alkohols einzugreifen. Ziel dieser Untersuchungen war es, Substanzen zu finden, die den Abfall des Blutalkoholspiegels nach Genuß von Alkohol beschleunigen. Leider haben derartige Versuche nicht immer eine wissenschaftliche Grundlage gehabt. In einer fast unübersehbaren Literatur berichten die Autoren über ihre wechselhaften und häufig unsicheren Erfolge auf diesem Forschungssektor. Bei Elbel und Schleyer (1) findet sich eine umfangreiche Bibliographie dieser Arbeiten, die die Zeit bis 1955/1956 erfaßt.

Andere Untersuchergruppen, insbesondere in skandinavischen Ländern, haben sich intensiv der Erforschung des Alkoholabbaus gewidmet. Derartige Forschungsarbeiten bilden eine bessere Grundlage für die wirksame Behandlung akuter Alkoholintoxikationen und der schweren Gesundheitsschäden, die bei chronischem Alkoholabusus auftreten können.

B. Umsatzwege des Alkohols

Äthanol wird sehr schnell aus dem Magen-Darmtrakt in einem Diffusionsvorgang in den tierischen Organismus aufgenommen (3, 4). Der aufgenommene Alkohol wird einerseits in der Leber, zu einem kleinen Prozentsatz auch in der Niere (5) oxydiert und andererseits mit Hilfe nichtoxydativer Eliminationsmechanismen aus dem Körper entfernt. Spuren von Äthanol sollen nach Lester auch endogen synthetisiert werden können (6). Man unterscheidet deshalb zwischen:

- a) dem oxydativen, enzymabhängigen Abbau und
 - b) der extrahepatischen, nichtoxydativen Elimination des Alkohols.
- a) 90 bis 95 % des aufgenommenen Äthanol werden in der Leber verbrannt. Dieser oxydative Abbau vollzieht sich in zwei Schritten:

Zunächst entsteht aus dem Äthanol Acetaldehyd in einer Reaktion, die durch das zinkhaltige Enzym Alkoholdehydrogenase (ADH) unter Mitwirkung des Coenzyms Nicotinamidadenindinucleotid (NAD) katalysiert wird. Die ADH ist fast ausschließlich im Cytoplasma lokalisiert.

Der zweite Schritt des Alkoholabbaus ist die Oxydation des Acetaldehyds zu Acetat durch Aldehyddehydrogenase (ALDH). Über diesen zweiten Schritt bestehen noch Unklarheiten. Racker (7, 18) beschrieb die Bestimmung und Darstellung der Leberaldehyddehydrogenase. Büttner bestimmte die Aktivität der ALDH im Rattenleberhomogenat und stellte fest, daß der Hauptteil auch dieses Enzyms offenbar im Cytoplasma vorkommt (5). In einer neueren Arbeit wird in Rattenleberhomogenaten 57 % der ALDH-Aktivität im Cytoplasma und 43 % in den Mitochondrien nachgewiesen (8).

Man geht heute davon aus, daß sowohl aktives Acetat als auch freie Essigsäure regelmäßige Abbauprodukte der Äthanoloxydation darstellen (9, 10, 11). Das aktive Acetat wird zu einem großen Teil im Citronensäurezyklus weiter abgebaut. C^{14} markiertes Äthanol läßt sich aber auch in Fettsäuren, Cholesterin, Glycerin, Glykogen, Aminosäuren und im Protein wiederfinden (12, 11, 13, 14, 15, 16, 17). Freies Acetat, das entweder durch direkte Oxydation des Acetaldehyds entsteht oder über aktives Acetat gebildet wird, wurde von Lundquist (12) sowohl im arteriellen als auch im Lebervenenblut nachgewiesen. Freies Acetat soll in vivo vorwiegend im extrahepatischen Splanchnikusgebiet verstoffwechselt werden (12).

Der oxydative Abbau des Äthanols in der Leber geht mit der Reduktion des Coenzyms NAD zu $NADH_2$ einher. Da der Äthylalkoholabbau vorwiegend in der Leber stattfindet, ist hier die Verschiebung des Redoxgleichgewichtes zugunsten von $NADH_2$, d.h. die Vergrößerung des $NADH_2/NAD$ -Quotienten besonders deutlich (19, 20). Bestimmungen dieses Quotienten im Leberhomogenat berücksichtigen jedoch nicht die Kompartimentierung der Leberzelle und sind deshalb ungenau. Die Veränderung des $NADH_2/NAD$ -Quotienten im Cytoplasma der Leberzelle spiegelt sich im Verhalten bestimmter Substrate wieder, deren Reduktion mit der Oxydation des Alkohols gekoppelt ist. Derartige Metabolite sind z.B. Pyruvat und Oxalacetat (21, 22). Schimassek (23) wies in Perfusionsversuchen nach, daß der Laktat/Pyruvat-Quotient im Perfusionsmedium demjenigen in der Leber entspricht und so eine Beurteilung des Redoxpotentials der Leber zuläßt. Büttner (24) wies nach, daß beim Menschen der Laktat/Pyruvat-Quotient im Vollblut während der Alkoholverbrennung gegenüber dem Normalwert um das Zweifache zunehmen kann. Im Perfusionsversuch mit Rattenleber kann

der Quotient im Perfusionsmedium um das Acht- bis Neunfache ansteigen (21).

Leloir und Muñoz (25) wiesen schon 1938 in Organbrei-
en und Leberschnitten von Ratten nach, daß in Anwe-
senheit von Äthanol 75 % des gesamten Sauerstoffver-
brauches der Leber durch die Oxydation des Alkohols
zu Acetat beansprucht wird. Lundquist (12) und For-
sander (26) beobachteten am Menschen sowie an Ratten-
leberschnitten ebenfalls, daß, ohne Erhöhung des nor-
malen Sauerstoffverbrauches, cirka 75 % des zur Ver-
fügung stehenden Sauerstoffs bei der Äthanoloxydation
für andere oxydative Stoffwechselvorgänge verloren
gehen. In der Tat ist eine massive Abnahme der CO_2 -
Produktion als Ausdruck einer Abnahme der Aktivität
des Citronensäurecyklus in Lebern, die mit Äthanol
perfundiert wurden und keine Veränderung des Brutto
 O_2 -Verbrauches zeigten, beobachtet worden (21). Die
Oxydation des Äthanols kann auf den gesamten Inter-
mediärstoffwechsel Auswirkungen haben (27).

- b) Wie oben beschrieben, werden 90 bis 95 % des aufgenom-
menen Alkohols in der Leber verbrannt. Nur 5 bis 10 %
des Alkohols unterliegen extrahepatischer, nichtoxy-
dativer Elimination durch Abatmung und Ausscheidung
mit Schweiß und Harn.

Die Aufnahme des Äthanols im Darm ist ein reiner Dif-
fusionsvorgang, der von vielen Variablen, wie Trink-
volumen, Alkoholkonzentration im Getränk, Trinkzeit,
sowie dem Füllungszustand und der Entleerungszeit des
Magens abhängig ist (28). Resorptionszeit und tatsäch-
lich resorbierte Alkoholmenge lassen sich daher nur
annähernd vorausbestimmen.

Die Löslichkeitsverhältnisse für Äthanol im Gewebe
und in den Körperflüssigkeiten sind sehr unterschied-
lich. Widmark (29) berechnete den Verteilungsfaktor

für Äthanol im Blut und Gewebe und sprach vom Faktor r , der "reduzierten Körpermasse". Dieser Faktor r ist von Mensch zu Mensch verschieden und abhängig von der Menge des Fettgewebes und der Masse der Knochen (30). Der Verteilungsfaktor r wird für den Menschen mit 0,55 - 0,83 angegeben (31). In der Beurteilung der im Organismus wirksam werdenden Alkoholmenge, beziehungsweise der Eliminationsprozesse, muß dieser Verteilungsfaktor Berücksichtigung finden.

C. Die Blutalkoholkurve

Die nach der Aufnahme von Äthanol im Blut meßbare Alkoholkonzentration ist Ausdruck des Verhältnisses von Resorption zu Elimination, beziehungsweise oxydativem Abbau. Im ansteigenden Kurventeil überwiegt die Resorption, im absteigenden Schenkel die Elimination und der Abbau. Im Gipfelpunkt der Kurve halten sich Zustrom und Abbau die Waage.

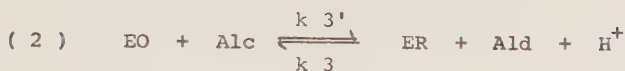
Oxydativer Abbau des Alkohols und nichtoxydative, extrahepatische Elimination beginnen praktisch mit dem Zeitpunkt der Alkoholaufnahme, werden jedoch erst nach Abschluß der Resorptionsvorgänge durch den Abfall der Blutalkoholkonzentrationen sichtbar. Mit dem Abschluß der Resorptionsvorgänge wird in der Regel gerechnet, wenn der abfallende Kurvenschenkel linear verläuft.

Aus der Steilheit des linearen Anteils des abfallenden Kurvenschenkels läßt sich nach Widmark die "Abbaugeschwindigkeitskonstante" β ermitteln (29), die ein Maß für die Elimination des Alkohols in der Zeiteinheit aus dem Blut darstellt. Erfast wird die gesamte Elimination, die sich aus dem oxydativen Abbau und anderen Ausscheidungsmechanismen, wie Urinausscheidung, Schweißsekretion und Abatmung zusammensetzt. Das Verschwinden des Äthanols aus dem Blut ist damit zusätzlich von dem Gesamtblutvolumen, dem Verhalten des peripheren Gefäßsystems und der Organdurchblutung abhängig. Insofern kann der Faktor β auch nicht als individuelle Konstante verstanden werden, sondern weist sowohl für das gleiche Individuum als auch für Gruppen von Versuchspersonen erhebliche Schwankungsbreiten auf (33). Die eigentliche Verbrennungsgeschwindigkeit hängt vor allen Dingen von der Menge und der Aktivität der am oxydativen Abbau beteiligten Enzyme und Coenzyme ab und dürfte, außer im Hungerzustand, bei dem schwere Veränderungen der Zellstruktur mit Verlust an Zelleiweiß bestehen, verhältnis=

mäßig konstant sein (33, 34). Unterschiedliche Beurteilungen der Gesetzmäßigkeiten des Äthanolabbaus können somit in unterschiedlichen Versuchsanordnungen ihre Erklärung finden. Wird die Eliminationsgeschwindigkeit des Äthanol aus dem Blut, beziehungsweise aus dem Körper, als Meßgröße für den oxydativen Alkoholabbau herangezogen, so ist es nicht verwunderlich, daß verschiedene Autoren lange Zeit die Frage der Dosisabhängigkeit des Äthanolabbaus nicht beantworten konnten. Bei Platonow (35) und Jacobsen (36) findet sich eine Übersicht über Arbeiten, die sich mit diesem Thema befassen.

Wille und Steigleder (37) stellten ebenfalls die einschlägige Literatur zur Dosisabhängigkeit des Äthanolabbaus zusammen und werteten eigene am Menschen gewonnene Ergebnisse aus. Danach scheint der durch den oxydativen Abbau bedingte Abfall der Blutalkoholkonzentration mit einem zumindest dispositionell-individuell konstanten Abbauwert vonstatten zu gehen. Schon bei niedrigen Äthanolkonzentrationen soll danach der oxydative Abbaumechanismus voll ansprechen und voll ausgelastet sein. Erst bei sehr geringen Alkoholkonzentrationen, um 0,15 Promille, kann beim Menschen der Abfall der Blutalkoholkurve in einen exponentiell-asymptotischen Verlauf übergehen.

Zum gleichen Ergebnis kam Majchrowicz (38), der an Ratten eine konstante $C^{14}O_2$ -Bildung aus C^{14} -markiertem Äthanol bei unterschiedlichen Blutalkoholkonzentrationen messen konnte. Diese in weiten Bereichen konstante Abbaurate des Blutalkohols läßt sich mit den kinetischen Messungen von Theorell, Bonnicksen und Chance in Übereinstimmung bringen, die sie schon 1951 an der ADH aus Pferdeleber durchführten (39, 40). Die genannten Untersucher teilten den oxydativen Alkoholabbau in drei Einzelschritte auf und maßen die Geschwindigkeitskonstanten dieser Einzelreaktionen:



Hierbei zeigte sich, daß die Konstante k_2 , d.h. die Abdissoziation des reduzierten Coenzym vom Enzym-Coenzym-Komplex um zwei bis drei Zehnerpotenzen kleiner ist als alle anderen beteiligten Geschwindigkeitskonstanten.

Nach Holzer (41) ist die maximale Durchsatzkapazität der ALDH wesentlich größer als die der ADH. Büttner (5) fand für die Rattenleber eine ALDH-Durchsatzkapazität, die etwa vier- bis fünfmal größer war als die für die Äthanol-oxydation an der ADH. Es stellt sich also bei konstanter oxydativer Abbaurate eine "niedrige, unterhalb der Sättigung der ALDH liegende stationäre Acetaldehydkonzentration" ein, "die so bemessen ist, daß der Durchsatz an der ALDH gleich dem ADH-Durchsatz ist." (41).

Zusammenfassend ergibt sich, daß die Dissoziation des ER, bzw. des ADH-NADH₂-Komplexes geschwindigkeitsbestimmend für den oxydativen Alkoholabbau ist (41, 42).

D. Einflüsse auf den Alkoholumsatz

Nach dem oben Gesagten verfügen wir über zwei prinzipiell verschiedene Möglichkeiten, Einfluß auf die Größe des Alkoholumsatzes zu nehmen:

- 1.) durch Eingriffe in die extrahepatische, nichtoxydative Elimination und
- 2.) durch Eingriffe in den oxydativen, ADH-abhängigen Abbau des Alkohols.

Zu 1.) Die rauschvermindernde Wirkung einer ausgiebigen Mahlzeit ist eine altbekannte Tatsache. Elbel (1) stellte eine umfangreiche Bibliographie von Arbeiten zusammen, die sich mit diesem sogenannten "Nahrungseffekt" befassen. Obwohl die blutalkohol-senkende Wirkung reichlicher Nahrungsaufnahme, insbesondere von Fett und Eiweiß in einer Vielzahl von Arbeiten nachgewiesen wurde, gehen die Ansichten der verschiedenen Autoren über die "zweckmäßige" Zusammensetzung der Nahrungsstoffe weit auseinander. Elbel (1) diskutiert die möglichen Ursachen des "Nahrungseffektes" und nimmt eine verzögerte Resorption an. Er kommt zu dem Schluß: "Der durch Nahrungsaufnahme erhöhten Alkoholkonsumtionstoleranz entspricht eine geringere, im Körper in der Zeiteinheit oder überhaupt zur Wirkung gelangende Alkoholmenge," das sogenannte "Alkoholdefizit". In eigenen Versuchen erzielte er Alkoholdefizite von fast 60 % der aufgenommenen Menge. Der Chemismus dieser zu "Verlusten" führenden Resorptionsverzögerung ist noch unklar, so daß z.B. an die von Widmark (43) vermuteten esterartigen Bindungen des Alkohols mit Aminosäuren durchaus noch gedacht werden sollte.

An dieser Stelle sollte auch die Veröffentlichung von Hoeflmayr und Fried (2) über die blutalkoholsenkende Wirkung von Diäthanolamin-Rutinat bei Ratten Erwähnung finden. Sie gaben an, eine derartige Wirkung schon nach Gaben von reinem Diäthanolamin, viel deutlicher jedoch nach Zufuhr von Diäthanolamin-Rutinat beobachtet zu haben. Gegenüber einer Kontrollgruppe fanden sie bei Versuchstieren, die zunächst Diäthanolamin-Rutinat und 25 Minuten später eine 40 %ige Äthanollösung erhalten hatten, 30 Minuten nach der Alkoholgabe, bei einmaliger Messung, eine um 40 bis 50 % niedrige re Blutalkoholkonzentration.

Oben wurde schon ausgeführt, daß auch die Niere an der Elimination des Alkohols beteiligt ist, indem sie ihn unverändert ausscheidet. Die absolute Menge so ausgeschiedenen Alkohols bewegt sich zwischen 0,2 und 3 % der Zufuhr (1). Der Übertritt des Alkohols in den Harn ist ein Diffusionsvorgang. Die Größe der Ausscheidung im Harn ist nur vom Harnvolumen abhängig, da der Alkohol bei der Passage der Harnwege keine Konzentration erfährt. Diuretika können nur über eine Vermehrung des Endharnvolumens steigernd auf die Alkoholausscheidung durch die Nieren wirken. Da der Alkohol selbst bereits eine diuretische Wirkung entfaltet, ist im Alkoholversuch durch die Gabe von Diuretika die Harnproduktion und damit die Alkoholausscheidung schwer zu steigern (1).

Zu 2.) Eine Umsatzsteigerung durch eine Einflußnahme auf die Verbrennungsgeschwindigkeit des Alkohols im Organismus ist von vielen Autoren immer wieder versucht worden.

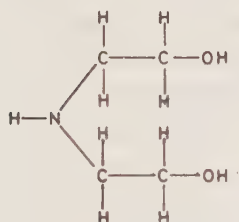
Mit dem Abbauprodukt Acetat mündet der oxydative Al-

koholabbau in den Intermediärstoffwechsel ein. Davon ausgehend haben zahlreiche Untersucher immer wieder die Frage aufgeworfen, ob bestimmte Substrate des Intermediärstoffwechsels die Verbrennungsgeschwindigkeit des Alkohols beeinflussen können. Derartige Arbeiten führten lange Zeit nur zu unsicheren und deshalb häufig einander widersprechenden Ergebnissen. Eine signifikante Umsatzsteigerung konnte reproduzierbar nur mit Fruktosegaben erzielt werden (44, 45, 46, 47, 33). Pletscher (46) beobachtete nach i.v. Gaben von stündlich 1 bis 2 Gramm Fruktose/kg an Hunden eine Beschleunigung des Abfalls der Blutalkoholkonzentration um 80 % und an Menschen bei intravenöser Zufuhr ähnlich großer Fruktosemengen eine Steigerung des Alkoholabbaus um 70 %. Auch nach oralen Gaben von Fruktose war der gleiche Effekt zu beobachten (47). Unter Berücksichtigung der kinetischen Messungen von Theorell, Bonnicksen und Chance (39, 40) ist es gelungen, den biochemischen Mechanismus dieses Fruktoseeffektes aufzuhellen (41, 42). Holzer und Schneider (41) ordneten der ADH als wahrscheinliches Substrat den D-Glycerinaldehyd zu, der beim Abbau der Fruktose entsteht (48, 8). Dieser Glycerinaldehyd soll mit dem undissoziierten ADH-NADH₂-Komplex reagieren können, wobei Glycerin gebildet wird. In dieser Reaktion wird das gebundene NADH₂ reoxydiert, so daß ADH-NAD als binärer Komplex für die weitere Alkoholoxydation verfügbar wird. Der geschwindigkeitsbestimmende Schritt der Äthanoloxydation, die Dissoziation des ADH-NADH₂-Komplexes, wird auf diese Weise umgangen (41, 42).

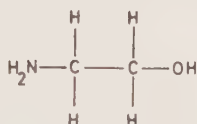
E. Fragestellung

Wir haben die Beobachtungen von Hoeflmayr und Fried (2) aufgegriffen und versucht, die Wirkung des Diäthanolamin-Rutinats in eigenen Experimenten an der intakten, leben=den Ratte zu reproduzieren und herauszufinden, ob die Wirkung dem Diäthanolamin, dem Rutin oder dem Rutinsalz des Diäthanolamins zuzuschreiben ist.

Im Hinblick auf mögliche gemeinsame, in einer homologen chemischen Struktur begründete Eigenschaften des Diäthanolamins und des Alkohols, haben wir eine weitere Verbindung aus der Gruppe der Aminoalkohole, das Äthanolamin, im Tierversuch auf blutalkoholsenkende Eigenschaften untersucht.



Diäthanolamin



Äthanolamin

Bei Hoeflmayr und Fried (2) war der Alkohol den Ratten stets enteral verabfolgt worden. Zur Klärung einer möglichen Beeinflussung der Resorption des Alkohols aus dem Magen-Darmtrakt durch Diäthanolamin-Rutinat erschien es sinnvoll, den Alkohol nicht nur oral, sondern in einer weiteren Versuchsserie auch intraperitoneal zu verabfolgen.

Darüber hinaus entwickelten wir eine Versuchsanordnung, um im in vitro Experiment den Wirkungsmechanismus des Diäthanolamins zu untersuchen. Wir beobachteten am iso=

lierten, evertierten Dünndarm der Ratte die Diffusion von Alkohol durch die Darmwand in Gegenwart von Diäthanolamin.

Eigene Untersuchungen und Ergebnisse

I. Beschreibung der angewendeten Methoden

Versuchstiere waren weibliche 140 bis 275 Gramm schwere Wistarratten. Die Tiere wurden mit einer Standarddiät und Leitungswasser ernährt. Vor Versuchsbeginn wurde den Tieren für ca. 17 Stunden jegliche Nahrung und Flüssigkeit entzogen. Die Sägespäne im Käfig wurden durch eine feine Sandstreu ersetzt.

Versuche am Ganztier:

Versuchsanordnung

Bei den Versuchen an der intakten, lebenden Ratte wurden täglich 2 Versuchstiere und 2 Kontrolltiere in den Versuch genommen, um vergleichbare Versuchsbedingungen zu gewährleisten.

Die Tiere wurden auf 5 Gramm genau gewogen und markiert. Die Kontrollgruppe erhielt per Schlauchsonde 15 ml Wasser, die Versuchsgruppe 15 ml einer der verschiedenen Testlösungen pro kg Körpergewicht. 25 Minuten später wurde allen Tieren 2 Gramm Äthanol pro kg Körpergewicht, bei enteraler Gabe als 20 gewichtsprozentige Lösung per Schlauchsonde und bei intraperitonealer Gabe als 10 gewichtsprozentige Lösung verabfolgt.

Anschließend wurden die Tiere in Stoffwechselkäfigen untergebracht. Die Hornschuppe an der Schwanzspitze wurde mit einem Scherenschlag abgetrennt. Das aus dieser Wunde austretende Blut wurde während der gesamten Versuchsdauer für die Bestimmungen der Blutalkoholkonzentrationen verwendet. Blutentnahmen und Bestimmungen wurden insgesamt achtmal, jeweils 15 und 30 Minuten, sowie 1,2,3,4,5 und 6 Stunden nach der Alkoholgabe vorgenommen.

Jede Messung wurde als Doppelbestimmung durchgeführt.

Herstellung der Lösungen

1. Diäthanolamin-Rutinatlösung (modifiziert nach Hoeflmayr und Fried (2))

300 mg Rutinum pur. cryst. N.F.X werden 5 g Diäthanolamin zugegeben. Nach Zugabe von 20 ml destilliertem Wasser wartet man, bis sich das Rutin unter Umrühren vollkommen gelöst hat und füllt dann mit destilliertem Wasser auf 80 ml auf. Die alkalisch reagierende Lösung wird anschließend mit 6 N Salzsäure p.a. neutralisiert und auf 100 ml aufgefüllt. Da das Rutin schon nach ca. 30 Minuten langem Stehen der Lösung wieder ausfällt, muß die Testlösung unmittelbar vor jedem Versuch neu angesetzt werden.

Alle pH-Messungen wurden mit dem Knick-pH-Meter, Type 350, der Firma Knick, Berlin, unter Zuhilfenahme einer Zweistabmeßkette vorgenommen.

2. 2,5 % w/v Diäthanolaminlösung

2,5 g Diäthanolamin werden mit circa 80 ml destillierten Wassers verdünnt. Der pH dieser Lösung liegt bei 11,5. Unter vorsichtigem Zugabe von 6 N Salzsäure wird bis pH 7,3 titriert und mit destilliertem Wasser auf 100 ml aufgefüllt.

3. 5,0 % w/v Diäthanolaminlösung

5,0 g Diäthanolamin werden mit etwa 70 ml destillierten Wassers verdünnt. Der pH dieser Lösung liegt ungefähr bei 11,5. Unter vorsichtigem Zugabe von 6 N Salzsäure wird bis zu pH 7,3 titriert und mit destilliertem Wasser auf 100 ml aufgefüllt.

4. Rutinlösung

150 mg wasserlösliches Rutin (Natriumsalz des Rutinschwefel-

säureesters) werden in circa 40 ml destilliertem Wasser gelöst und vorsichtig mit 0,1 N Salzsäure bis pH 7,5-7,3 titriert. Anschließend wird mit destilliertem Wasser auf 50 ml aufgefüllt.

5. 5,0 % w/v Äthanolaminlösung

5 g Äthanolamin-Hydrochlorid reinst werden mit ca 80 ml destilliertem Wasser verdünnt. Der pH dieser Lösung beträgt ungefähr 4,5. Mit 2 N Natronlauge wird bis pH 7,2 titriert und mit destilliertem Wasser auf 100 ml aufgefüllt.

6. 20 % w/v Äthanollösung

20 g Äthanol p.a. werden mit destilliertem Wasser auf 100 ml aufgefüllt.

7. 10 % w/v Äthanollösung

10 g Äthanol p.a. werden mit physiologischer Kochsalzlösung auf 100 ml aufgefüllt.

Alkoholbestimmung im Blut

Wir bestimmten den Blutalkohol enzymatisch nach der Methode von Bücher und Redetzki (49). Da uns die für die Makromethode erforderliche Blutmenge nicht zur Verfügung stand, bedienten wir uns einer Mikromethode, modifiziert nach Mattenheimer (50), Leithoff und Chan (51).

Reagenzien:

1. Perchlorsäure, 2,85 ml 70prozentige Perchlorsäure mit bidestilliertem Wasser auf 100 ml auffüllen.
2. Pufferlösung, 10 g Natriumpyrophosphat
2,5 g absolut wasserfreies Semicarbazidhydrochlorid p.a.
0,5 g Glycocoll p.a.

werden in 250 ml destilliertem Wasser gelöst und mit 5 ml 4 N Natronlauge versetzt. Anschließend wird auf 300 ml mit bidestilliertem Wasser aufgefüllt. Der pH der Lösung beträgt etwa 8,7. Bei 4° C ist der Puffer einige Wochen haltbar.

3. Nikotinamidadenindinucleotid, NAD, wurde der Biochemica Test-Combination der Fa. C.F. Boehringer und Söhne, Mannheim, entnommen. Der Inhalt des entsprechenden Fläschchens wird mit 2,85 ml bidestilliertem Wasser gelöst. Die so hergestellte 0,024 M NAD-Lösung enthält 15,9 mg NAD im ml.
4. Alkoholdehydrogenase, ADH, wird in der gleichen Testkombination der Fa. C.F. Boehringer als gebrauchsfertige Kristallsuspension angeboten und unverdünnt verwendet. Sie enthält 30 mg ADH im ml.

Durchführung der Bestimmung

Nach Leithoff und Chan (51) stellten wir aus Gründen der Zeitersparnis vor Beginn der Analyse einen Mischansatz her, indem wir auf 12 ml Pufferlösung (s.o.) 250 µl der gebrauchsfertigen NAD-Lösung und 50 µl der ADH-Kristallsuspension gaben.

80 µl Perchlorsäure wurden in einem Mikroröhrchen mit 20 µl Vollblut mittels eines Rührers gut gemischt und hochtourig in der Mikrozentrifuge zentrifugiert. 10 µl entweißter, klarer Überstand wurden mit 500 µl Mischansatz in einem Mikroröhrchen versetzt. Das Röhrchen wurde verschlossen, der Röhrcheninhalt mit einem Mikroschüttler gut durchmischt und für 60 Minuten bei Zimmertemperatur inkubiert.

Die Extinktionen der Ansätze wurden in Mikroabsaugküvetten gegen einen Leerwert, der nur Perchlorsäure und Mischansatz enthielt, bei einer Wellenlänge von 366 nm am Photometer Eppendorf gemessen.

Die Berechnung der Blutalkoholkonzentrationen erfolgte mit Hilfe einer Eichkurve, die täglich ermittelt wurde. Als Eichlösungen verwendeten wir die Alkoholstandardlösungen der Fa. Merck, die auf 0,5, 1,0 und 2,0 mg im ml eingestellt sind. Indem wir diese Eichlösungen wie das Vollblut behandelten, konnten wir die Blutalkoholkonzentrationen in % direkt an der Eichkurve ablesen.

Alle photometrischen Messungen wurden am Photometer Eppendorf, Type M, der Firma Netheler und Hinz GmbH, Hamburg, durchgeführt.

Versuche am isolierten, evertierten Dünndarm der Ratte

Die Versuchsanordnung entspricht im Wesentlichen den Angaben von Crane und Wilson (52), sowie Wilson und Wiseman (53). Das Tier wurde durch einen Genickschlag getötet, das Abdomen durch einen Mittelschnitt eröffnet und die gesamte Bauchhöhle samt Inhalt in situ mit Stamppuffer, dessen Herstellung später beschrieben wird, gespült. Wir entnahmen dann eine etwa 20 cm lange Darmschlinge, indem der Darm etwa 1 cm unterhalb des Pylorus und im Bereich des unteren Jejunum durchtrennt und dann stumpf von der Mesenterialwurzel gelöst wurde. Geringe Mengen Fett blieben am Mesenterialansatz des Darmes hängen. Perforationen waren bei diesem Verfahren sehr selten.

Die duodenale Öffnung wurde mit einem Zwirnsfaden ligiert. Auf einem Stahlstab (300 mm Länge, 1,5 mm Durchmesser) wurde der Darm evertiert, indem wir das verschlossene duodenale Ende soweit in das Darmlumen vorstülpten, bis es an der distalen Öffnung wieder zum Vorschein kam. Die Eversion wurde dann durch das Abstreifen der distalen Darmhälfte über den Stahlstab beendet. Die evertierte Darmschlinge zogen wir vom Stahlstab ab und legten sie in mit einem Gasgemisch aus 5 % v/v Kohlensäure und 95 % v/v Sauerstoff durchperlten Stamppuffer.

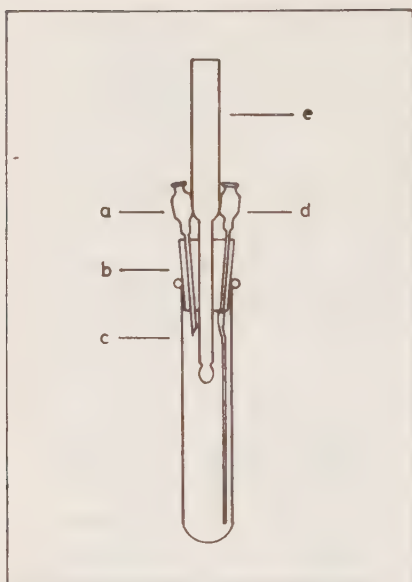


Abb. 1

- a. Kanüle No. 2 (Entlüftung)
 - b. durchbohrter Gummistopfen
 - c. Polyäthylenröhrchen
(10 x 1,5 cm)
 - d. Kanüle No. 21 mit Poly=
äthylenschlauch (Belüftung)
 - e. Glaskanüle
- Vgl. Crane und Wilson (52)

Zum Montieren des Darmes bedienten wir uns einer einfachen, von Crane und Wilson (52) beschriebenen Vorrichtung, die sich aus gebräuchlichem Labormaterial schnell herstellen läßt (s. Abb. 1). Diese besteht aus einem Polyäthylenröhrchen (10 x 1,5 cm), in dessen Öffnung ein durchbohrter Gummistopfen eingefügt ist. Die Bohrung des Stopfens dient zur Aufnahme der Glaskanüle. Die Glaskanüle ist 11 cm lang. Ein oberer 6 cm langer Anteil hat einen inneren Durchmesser von 8 mm. Der untere, in den etwa 13 mm langen Gummistopfen eingefügte 5 cm lange Anteil der Kanüle, verjüngt sich konisch bis zu einem inneren Durchmesser von 2 mm und ist zur besseren Befestigung des Darmes mit einer kleinen Olive ausgestattet. Ferner werden 2 Injektionskanülen, No. 21 und No. 2, im schrägen Winkel durch

den Gummistopfen gebohrt. Am Ende der dünneren Injektionskanüle, No. 21, ist ein 8 cm langer Polyäthylenschlauch angebracht. Vom proximalen, verschlossenen Anteil der Darmschlinge wird ein etwa 8 cm langes Stück abgeschnitten, mit saugfähigem Papier abgetupft, auf 10 mg genau ausgewogen, über die Olive am unteren Ende der Glaskanüle gezogen und mit einem Zwirnsfaden festgebunden.

Das durchschnittliche Gewicht eines derartigen Darmstückes betrug etwa 0,6 g.

Das Polyäthylenröhrchen wird mit 10 ml der Lösung, die den Alkohol bzw. den Alkohol und die Testsubstanz enthält, gefüllt.

Die Füllung des Serosasackes erfolgte in allen Versuchen über das obere breite Ende der Glaskanüle. Zur Füllung setzten wir pro 100 mg Darm 150 μ l Stamm-puffer ein.

Der durchbohrte Gummistopfen mit Glaskanüle und daran befestigtem gefüllten Darm wird dann in die Öffnung des gefüllten Röhrchens eingefügt, so daß die Mucosaseite des evertierten Darmes vollständig umspült ist. Das so präparierte Polyäthylenröhrchen wird dann in einen Schüttelthermostaten gestellt und an eine Gasflasche angeschlossen. Zu diesem Zeitpunkt wird mit dem eigentlichen Diffusionsversuch begonnen.

Durch die Kanüle No. 21 und den Polyäthylenschlauch wird ein Gasgemisch aus 5 % v/v Kohlensäure und 95 % v/v Sauerstoff bei konstanter Durchflußrate in die Lösung auf der Mucosaseite geleitet. Die Entlüftung des Polyäthylenröhrchens erfolgt durch die Kanüle No. 2.

Die Durchflußrate des Gasgemisches wurde mit Hilfe einer Rollenpumpe konstant gehalten und betrug etwa 13 ml/Min. in allen Versuchen.

Die Temperatur des Thermostaten lag bei 37°C , die Schüttelfrequenz des Schüttlers betrug etwa 150 pro Minute.

Nach einiger Übung benötigten wir für die Präparation des Dünndarms, vom Töten bis zum eigentlichen Beginn des Diffusionsversuches, etwa 4 Minuten.

10, 20, 40, 60 und 80 Minuten nach Beginn des eigentlichen Diffusionsversuches wurden die Alkoholkonzentrationen der Lösungen auf der Mucosaseite und der Serosaseite parallel ermittelt.

Die Probengewinnung aus dem Serosasack erfolgte mit einem Polyäthylenröhrchen, das über die obere breite Öffnung der Glaskanüle bis in den Serosasack vorgeschoben wurde. Mit Hilfe einer auf den kleinen Schlauch aufgesetzten Mikropipette wurden jeweils etwa $50\text{ }\mu\text{l}$ Probe entnommen.

Das Gewinnen der Probe auf der Mucosaseite war sehr einfach, da nach Anheben des durchbohrten Gummistopfens hier die Lösung leicht zugänglich war.

Aus dem entnommenen Probenvolumen von Serosaseite und Mucosaseite wurden die Alkoholkonzentrationen als Doppelbestimmung durchgeführt. Zur Kontrolle der Ausgangskonzentrationen auf der Mucosaseite wurden aus den frisch angesetzten Lösungen ebenfalls Proben zur Alkoholbestimmung entnommen.

Herstellung der Lösungen

Bei der Herstellung aller Lösungen gingen wir von dem Bicarbonatpuffer nach Krebs-Henseleit (54) aus. Dieser Puffer besteht aus einer dem Serum isotonen Mischung von 6 Stammpufferlösungen.

1. Krebs-Henseleit Bicarbonatpuffer

Stammlösungen:

- a) 0,9 % (0,154 M) NaCl
- b) 1,15 % (0,154 M) KCl
- c) 1,22 % (0,11 M) CaCl_2
- d) 2,11 % (0,154 M) KH_2PO_4 nach Sörensen
- e) 3,82 % (0,154 M) $\text{MgSO}_4 \cdot 7 \text{H}_2\text{O}$
- f) 1,3 % (0,154 M) NaHCO_3

Es wurden stets analysenreine Substanzen verwendet.

5 Stammlösungen wurden in größeren Mengen vorrätig gehalten. Die Bicarbonatlösung wurde täglich jeweils frisch angesetzt und mit CO_2 eine Stunde lang kräftig durchgast. Aus den Stammlösungen stellten wir für jeden Versuch neu die Mischung nach dem folgenden Verhältnis her:

100 Teile der Stammlösung a)

4	"	"	"	b)
3	"	"	"	c)
1	"	"	"	d)
1	"	"	"	e)
21	"	"	"	f)

Der fertigen Mischung wird noch 0,2 % w/v Glucose zugesetzt. Der pH dieser Lösung wird gemessen und liegt bei 6,85. Anschließend wird der Puffer mit einem Gasgemisch aus 5 % v/v Kohlensäure und 95 % v/v Sauerstoff 10 Minuten lang durchperlt. Der pH stellt sich auf etwa 7,25 ein. Diesen Puffer werden wir in der Folge als Stammpuffer bezeichnen.

2. Stammpuffer mit 1 % v/v Äthanol

1 ml Äthanol p.a. werden mit Stammpuffer auf 100 ml aufgefüllt.

3. Stamppuffer mit 1 % v/v Äthanol und 5 % w/v Diäthanolamin

5 g Diäthanolamin werden mit etwa 80 ml Stamppuffer aufgeschwemmt. Der pH dieser Lösung beträgt ungefähr 10,5. Unter vorsichtiger Zugabe von 6 N Salzsäure wird bis zu einem pH von 7,3 titriert und anschließend mit dem Stamppuffer auf 100 ml aufgefüllt. Diese Lösung wird erneut mit dem Gasgemisch aus 5 % v/v Kohlensäure und 95 % v/v Sauerstoff 10 Minuten lang durchperlt, wobei sich ein pH von ungefähr 7,15 - 7,2 einstellt. 1 ml Äthanol p.a. wird mit dieser Lösung auf 100 ml aufgefüllt.

4. Stamppuffer mit 1 % v/v Äthanol und 2,64% w/v NaCl

2,64g Kochsalz p.a. werden in 80 ml Stammlösung gelöst und auf 100 ml aufgefüllt. Sodann wird 1 ml Äthanol p.a. mit dieser Lösung auf 100 ml aufgefüllt.

Erläuterung zu Lösung 4:

Indem wir dem Stamppuffer 1 % v/v Äthanol und 5 % w/v Diäthanolamin zugesetzt hatten, waren die serumisotonen Eigenschaften dieser Lösung verloren gegangen. In Kontrollversuchen mit der unter Punkt 4 beschriebenen hypertonen Kochsalzlösung wollten wir deshalb unspezifische, auf den veränderten osmotischen Verhältnisse dieser Lösung beruhende Auswirkungen auf die Dünndarmschleimhaut ausschließen. Zu diesem Zweck bestimmten wir die Chlorionenkonzentration und die osmotische Aktivität der verschiedenen Lösungen.

Geräte:

Die Chlorionenmessung führten wir am automatischen Chlorid-Titrator, Kat.-No. 4-4419 B, mit Zusatzgerät zur Direktablesung von Milliäquivalenten, Kat.-No. 4-4441 A

der American Instrument Company, Silver Springs, Md. USA, durch (Meßgenauigkeit 0,5 %). Zur Bestimmung der osmotischen Aktivität bedienten wir uns des Elektronischen Halbmikroosmometers, Type M, der Firma Knauer, Berlin (Meßgenauigkeit 1 %).

Beispiel:

Die Chlorionenmessung am Chlorionentitratoren ergab für den Stammpuffer 128 mval und für den Stammpuffer mit 1 % v/v Äthanol und 5 % w/v Diäthanolamin 580 mval Chlorionen im Liter. Die Differenz von 452 mval Chlorionen im Liter war auf das zugesetzte Diäthanolamin-Hydrochlorid zurückzuführen. Unter Berücksichtigung des Molekulargewichtes von Kochsalz (58,44) wird eine 2,64 % Kochsalzlösung ebenfalls 452 mval Chlorionen enthalten müssen.

Der osmotische Druck einer Lösung ist von dem Dissoziationsgrad der Moleküle abhängig. Über diesen Dissoziationsgrad erhalten wir aber durch die Chlorionentitration keine Auskunft. Wir mußten deshalb mit dem oben beschriebenen Halbmikroosmometer die Gefrierpunktserniedrigungen der verschiedenen Lösungen bestimmen. Die Meßresultate werden an der Skala des Gerätes in Milliosmol im Liter angezeigt.

Um den oben beschriebenen Versuch fortzuführen, ermittelten wir für den Stammpuffer mit 1 % v/v Äthanol und 5 % w/v Diäthanolamin 1295 mosmol, für den Stammpuffer mit 1 % w/v Äthanol und 2,64 % w/v Kochsalz 1276 mosmol.

Nach dieser Kontrolle konnten wir mit Lösungen vergleichbaren osmotischen Druckes arbeiten.

Wir haben deshalb eine 2,64 % w/v Kochsalzlösung für die Kontrollversuche gewählt.

Bestimmung der Alkoholkonzentrationen

Die oben bereits beschriebene chemisch-analytische Methode der Alkoholbestimmung war auf die in Versuchen am Ganztier zu erwartenden Blutalkoholkonzentrationen in Promille eingestellt.

Da wir in Versuchen am isolierten, evertierten Dünndarm der Ratte eine 1 % v/v ÄthanolLösung einsetzten, mußte von den Proben eine Vorverdünnung zubereitet werden, die dann weiter wie die Blutprobe aufgearbeitet wurde. Der Grad der zweckmäßigen Vorverdünnung ergab sich aus den verwendeten Eichlösungen.

20 μ l Probe wurden mit 180 μ l destilliertem Wasser auf 200 μ l aufgefüllt, was einer 10-fachen Verdünnung entsprach. 20 μ l dieser vorverdünnten Proben wurden wie die Blutproben in der oben beschriebenen Mikromethode eingesetzt. Wir multiplizierten die analytisch ermittelten, an der Eichkurve abgelesenen Promillewerte mit dem Verdünnungsfaktor 10, um den endgültigen Wert der Alkoholkonzentrationen in den Lösungen auf Serosa- und Mucosaseite in Prozent zu erhalten.

II. Untersuchungen am Ganztier

In den Abbildungen sind die Mittelwerte $\bar{x}$ der gemessenen Blutalkoholkonzentrationen einer Versuchsgruppe in Abhängigkeit von der Zeit mit der mittleren Streubreite s wie angegeben. Zum besseren Vergleich sind die Mittelwerte und Streubreiten der Blutalkoholkurven der Kontrolltiere in der gleichen Versuchsserie, die nur Wasser und Alkohol erhielten, auf dem gleichen Diagramm dargestellt. Die einer Serie zugrunde liegende Anzahl n der Versuchstiere, bzw. der Kontrolltiere ist in den Abbildungen angegeben. Die Ergebnisse wurden überall dort, wo es sinnvoll erschien mit Hilfe des t-Testes nach Student statistisch überprüft. Zur schnellen Orientierung sind die p-Werte an der entsprechenden Stelle in die Kurvendiagramme eingetragen.

1. Wirkung des Diäthanolamin-Rutinats auf die Blutalkoholkonzentration nach oraler Verabfolgung des Alkohols.

Der Sechsstundenwert wurde lediglich bei je 8 Tieren der Versuchsgruppe (Vg) und der Kontrollgruppe (Kg) ermittelt.

Das Maximum der Blutalkoholkonzentration bei der Vg liegt mit 1,45 ‰ deutlich unter dem der Kg mit 1,75 ‰. Gegenüber der Kg ist der Alkoholanstieg bei der Vg verzögert, sodaß auch der Umkehrpunkt der Blutalkoholkurve bei dieser Gruppe später erreicht wird. Die Abnahme des Blutalkohols bei der Vg ist gegenüber der Kg verlangsamt, sodaß sich die Kurven in der dritten Stunde überschneiden. Legt man die Meßergebnisse der Kg mit 100 ‰ zugrunde, so finden sich bei der Vg im Vergleich zur Kg nach 15, 30, 60 und 120 Minuten um 54,7 ‰, 46,4 ‰, 33,8 ‰ und 13,2 ‰ niedrigere Alkoholkonzentrationen. Wie aus dem Kurvendiagramm ersichtlich ist, sind die Ergebnisse hochsignifikant.

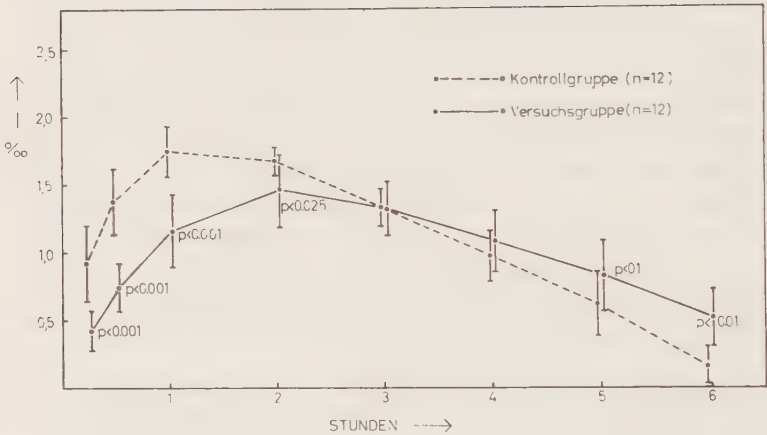


Abb. 2 Änderung der Blutalkoholkonzentration in Abhängigkeit von der Zeit.

Versuchsgruppe (n=12) erhielt: 15 ml Diäthanolamin-Rutinatlösung pro kg per os, 25 Minuten später 2 g Äthanol/kg als 20 % w/v Lösung per os.

Kontrollgruppe (n=12) erhielt: 15 ml Leitungswasser/kg per os, 25 Minuten später 2 g Äthanol/kg als 20 % w/v Lösung per os.

2. Wirkung einer 5 % w/v Diäthanolaminlösung auf die Blutalkoholkonzentration nach oraler Verabfolgung des Alkohols.

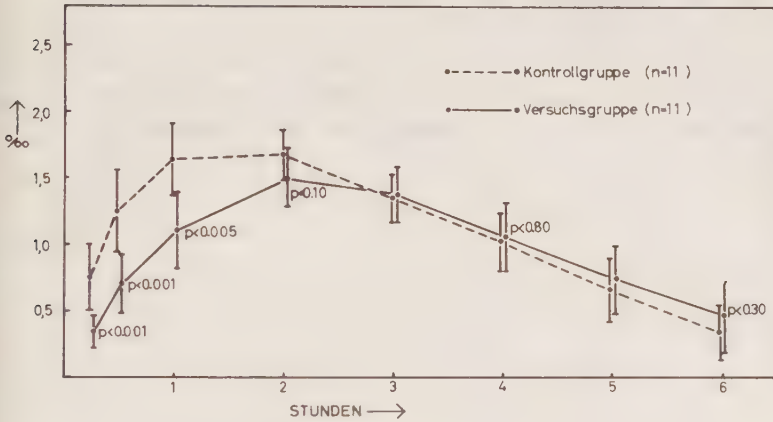


Abb. 3 Änderung der Blutalkoholkonzentration in Abhängigkeit von der Zeit.

Versuchsgruppe (n=11) erhielt: 15 ml 5 % w/v Diäthanolaminlösung/kg per os, 25 Minuten später 2 g Äthanol/kg als 20 % w/v Lösung per os.

Kontrollgruppe (n=11) erhielt: 15 ml Leitungswasser/kg per os, 25 Minuten später 2 g Äthanol/kg als 20 % w/v Lösung per os.

Auch hier ist das Maximum der Blutalkoholkonzentration bei der Vg mit 1,49 ‰ niedriger als bei der Kg mit 1,67 ‰. Der Anstieg der Blutalkoholkurve bei der Vg ist gegenüber der Kg verzögert. Die Umkehrpunkte der Alkoholkurven werden in beiden Kollektiven nach 2 Stunden erreicht. Zwischen der zweiten und dritten Stunde ist auch hier eine Überschneidung der beiden Kurven zu beobachten, ohne daß signifikante Unterschiede im abfallenden Kurvenschenkel deutlich werden. Nach 15, 30, 60 und 120 Minuten finden sich bei der Vg gegenüber der Kg um 54,7 ‰, 44,0 ‰, 33,0 ‰ und 10,2 ‰ niedrigere Alkoholkonzentrationen. Der verzögerte Anstieg der Blutalkoholkurve bei der mit Diäthanolamin vorbehandelten Vg ist hochsignifikant.

3. Wirkung von Rutin auf die Blutalkoholkonzentration nach oraler Verabfolgung des Alkohols.

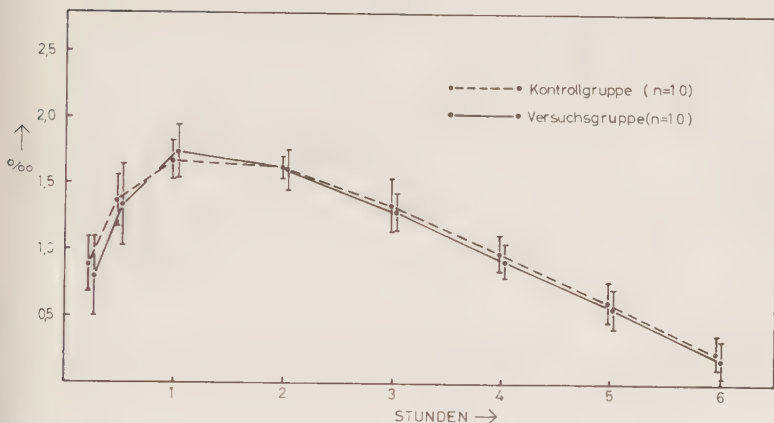


Abb. 4 Änderung der Blutalkoholkonzentration in Abhängigkeit von der Zeit.

Versuchsgruppe (n=10) erhielt: 15 ml Rutinlösung/kg per os. Das entspricht 45 mg wasserlöslichen Rutins (Natriumsalz des Rutinschwefelsäureesters) pro kg per os. 25 Minuten später 2 g Äthanol/kg als 20 % w/v Lösung per os.

Kontrollgruppe (n=10) erhielt: 15 ml Leitungswasser/kg per os, 25 Minuten später 2 g Äthanol als 20 % w/v Lösung per os.

Die Kurvenverläufe der Vg und der Kg weisen keine signifikanten Unterschiede auf.

4. Wirkung einer 2,5 % w/v Diäthanolaminlösung auf die Blutalkoholkonzentration nach oraler Verabfolgung des Alkohols.

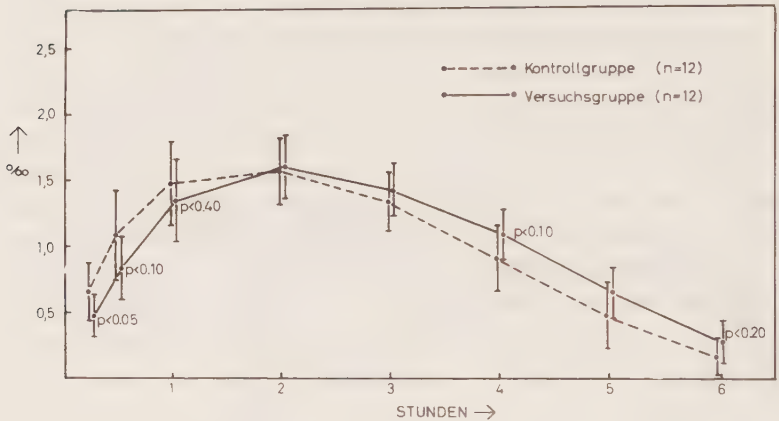


Abb. 5 Änderung der Blutalkoholkonzentration in Abhängigkeit von der Zeit.

Versuchsgruppe (n=12) erhielt: 15 ml einer 2,5 % w/v Diäthanolaminlösung/kg per os, 25 Minuten später 2 g Äthanol als 20 % w/v Lösung per os.

Kontrollgruppe (n=12) erhielt: 15 ml Leitungswasser/kg per os, 25 Minuten später 2 g Äthanol als 20 % w/v Lösung per os.

Die bei Dosisverminderung des Diäthanolamins zu beobachtenden Verläufe der Blutalkoholkurven zeigen angedeutet die gleichen Charakteristika, wie sie oben für die in den Abbildungen 2 und 3 beschriebenen Versuche dargestellt worden sind. Bei statistischer Auswertung der Ergebnisse sind die Unterschiede der Mittelwerte der Vg und der Kg jedoch nicht als signifikant zu bewerten.

5. Wirkung einer 5 % w/v Diäthanolaminlösung auf die Blutalkoholkonzentration nach parenteraler Verabfolgung des Alkohols.

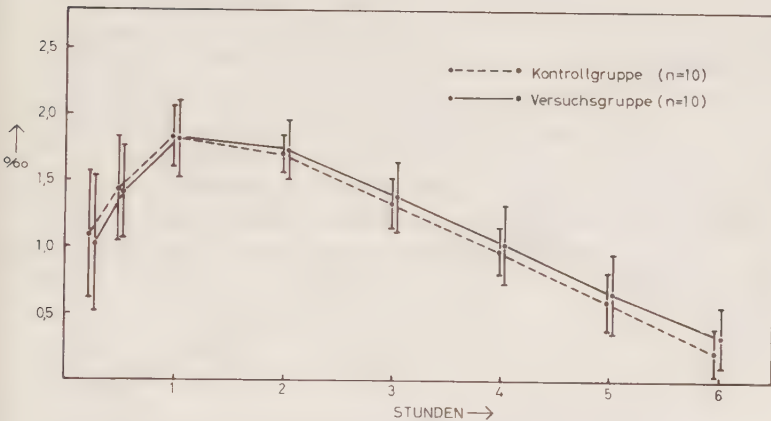


Abb. 6 Änderung der Blutalkoholkonzentration in Abhängigkeit von der Zeit.

Versuchsgruppe (n=10) erhielt: 15 ml 5 % w/v Diäthanolaminlösung/kg per os, 25 Minuten später 2 g Äthanol/kg als 10 % w/v Lösung parenteral (intraperitoneal).

Kontrollgruppe (n=10) erhielt: 15 ml Leitungswasser/kg per os, 25 Minuten später 2 g Äthanol/kg als 10 % w/v Lösung parenteral (intraperitoneal).

Wie aus Abbildung 6 zu ersehen ist, unterscheiden sich die Blutalkoholkurven der Vg und der Kg nicht signifikant voneinander.

6. Wirkung einer 5 % w/v Äthanolaminlösung auf die Blutalkoholkonzentration nach oraler Verabfolgung des Alkohols.

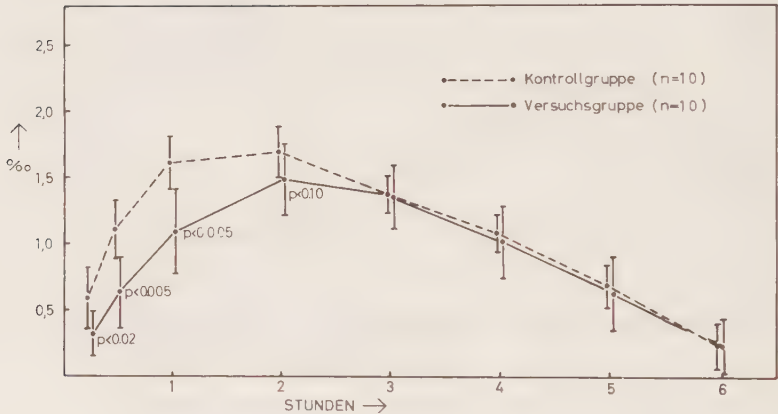


Abb. 7 Änderung der Blutalkoholkonzentration in Abhängigkeit von der Zeit.

Versuchsgruppe (n=10) erhielt: 15 ml 5 % w/v Äthanolaminlösung/kg per os, 25 Minuten später 2 g Äthanol/kg als 20 % w/v Lösung per os.

Kontrollgruppe (n=10) erhielt: 15 ml Leitungswasser/kg per os, 25 Minuten später 2 g Äthanol/kg als 20 % w/v Lösung per os.

Das Maximum der Blutalkoholkonzentration liegt bei der Vg mit 1,48 ‰ deutlich unter dem der Kg mit 1,69 ‰. Der Umkehrpunkt beider Alkoholkurven ist nach zwei Stunden erreicht. Die abfallenden Kurvenabschnitte als Ausdruck der Eliminationsgeschwindigkeit des Alkohols weisen für beide Gruppen keine signifikanten Unterschiede auf. Drückt man den verzögerten Anstieg der Blutalkoholkurve in Prozent aus, so liegen nach 15, 30, 60 und 120 Minuten die Mittelwerte bei der Vg um 45,8 ‰, 43,3 ‰, 32,2 ‰ und 12,3 ‰ niedriger als die Mittelwerte der Kg.

Der verzögerte Anstieg der Blutalkoholkonzentrationen bei den mit Äthanolamin vorbehandelten Tieren ist zumindest während der ersten Stunde hochsignifikant.

III. Untersuchungen am isolierten, evertierten Dünndarm der Ratte.

In diesem *in vitro* Versuch wird die Diffusion des Alkohols durch die Wand des isolierten, evertierten Dünndarms der Ratte verfolgt und graphisch dargestellt.

Zu Beginn des Experimentes befindet sich Alkohol lediglich auf der Mucosaseite. Die zum Zeitpunkt 0 auf der Mucosaseite gemessene Alkoholkonzentration entspricht der Ausgangskonzentration in der eingesetzten Lösung.

Die stattfindende Diffusion des Alkohols drückt sich in den steigenden Alkoholkonzentrationen aus, die im Verlaufe des Experiments auf der Serosaseite nachweisbar werden.

In den Abbildungen sind die Mittelwerte $\bar{x}$ der auf der Mucosaseite und Serosaseite gemessenen Alkoholkonzentrationen einer bestimmten Anzahl n , in Gruppen zusammengefaßter gleichartiger Versuche, in Abhängigkeit von der Zeit mit der mittleren Streubreite s dargestellt.

1. Diffusion von Alkohol durch den isolierten, evertierten Dünndarm der Ratte.

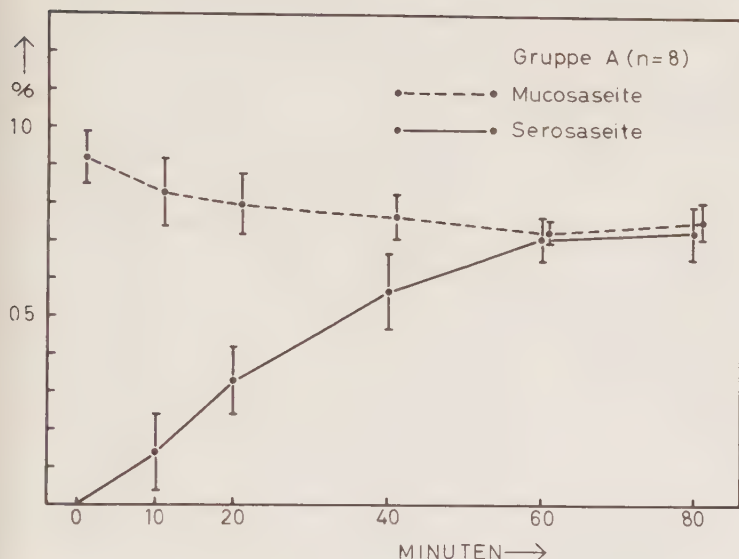


Abb. 8 Gruppe A (n=8)

Serosaseite : Stammpuffer

Mucosaseite : Stammpuffer mit 1 % v/v Äthanol.

Der zunehmenden Alkoholkonzentration auf der Serosaseite entspricht ein Absinken der Alkoholkonzentration auf der Mucosaseite. Die Alkoholkurve auf der Serosaseite steigt zunächst steil an und verläuft dann, als Ausdruck eines immer geringer werdenden Konzentrationsgefälles zwischen Mucosa- und Serosaseite, zunehmend flacher. Zwischen der 60- und 80-Minutenmessung nimmt die Alkoholkonzentration auf der Serosaseite lediglich von 0,71 auf 0,73 % zu.

Einen spiegelbildlichen Verlauf zeigt die Alkoholkurve der Mucosaseite. Die zunächst ziemlich steil absinkende Kurve wird im Verlaufe des Experimentes immer flacher und steigt sogar zwischen der 60. und 80. Minute wieder geringfügig an.

2. Diffusion von Alkohol durch den isolierten, evertierten Dünndarm der Ratte in Gegenwart von Diäthanolamin.

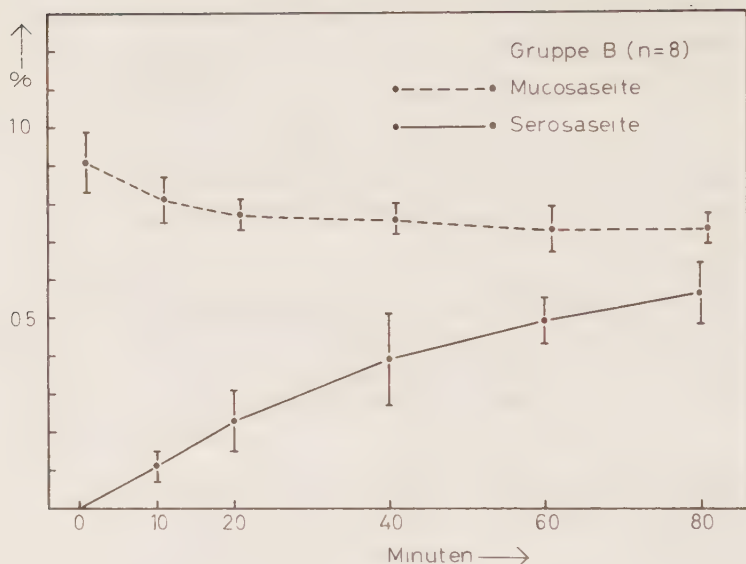


Abb. 9 Gruppe B (n=8)

Serosaseite : Stamppuffer

Mucosaseite : Stamppuffer mit 1% v/v Äthanol
und 5 % w/v Diäthanolamin

In diesem Versuch erreicht die Alkoholkonzentration auf der Serosaseite nach 80 Minuten im Mittelwert nur 0,56 %. Die Alkoholkurve auf der Serosaseite verläuft, im Vergleich zu Abb. 8, deutlich flacher und im Ganzen gestreckter, sodaß sich die Kurven nicht, wie im vorigen Versuch, in einen steilen Anfangsteil und einen flacheren Endabschnitt aufgliedern läßt. Nach 60 Minuten ist noch ein deutliches Konzentrationsgefälle zwischen Serosa- und Mucosaseite verblieben. Die Diffusion des Alkohols geht zu diesem Zeitpunkt noch weiter. Zwischen der 60. und 80. Minute nimmt die Alkoholkonzentration auf der Serosaseite von 0,49 auf 0,56 % zu.

3. Diffusion von Alkohol durch den isolierten, evertierten

Dünndarm der Ratte in Gegenwart einer hypertonen Kochsalzlösung.

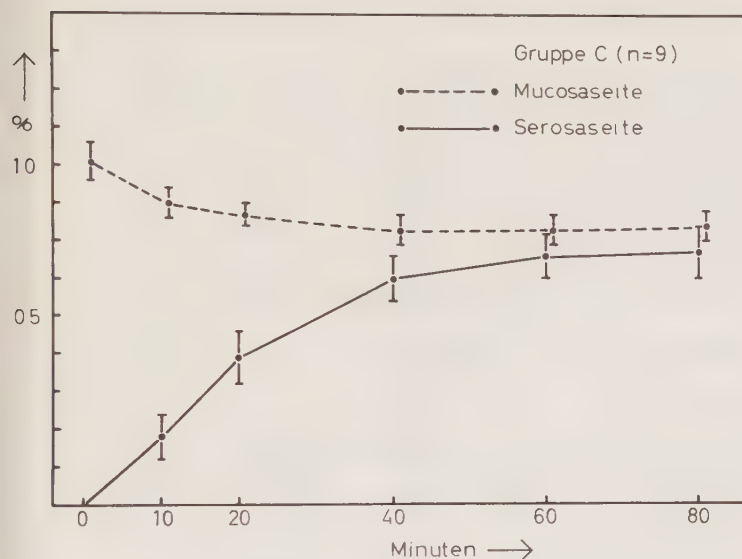


Abb. 10 Gruppe C (n=9)

Serosaseite : Stamppuffer

Mucosaseite : Stamppuffer mit 1 % v/v Äthanol und
2,64 % w/v NaCl.

Auch hier steigt die Alkoholkurve auf der Serosaseite zunächst steil an und wird dann mit sich verringerndem Konzentrationsgefälle zwischen Serosa- und Mucosaseite immer flacher.

Nach 80 Minuten wird auf der Serosaseite eine Alkoholkonzentration von 0,67 % erreicht. Die Konzentrationszunahme zwischen 60 und 80 Minuten beträgt im Mittel nur 0,01 %.

Zur Bewertung der in den Diffusionsversuchen gewonnenen Meßergebnisse haben wir alle Mittelwerte tabellarisch zusammengefaßt und mit Hilfe des t-Testes nach Student auf signifikante Unterschiede überprüft.

Zur Auswertung gelangten nur die auf der Serosaseite gemessenen Alkoholkonzentrationen.

Die Gruppenzuordnung A-C geht aus den Abbildungen 8-10 hervor. Die Wahrscheinlichkeit der Abweichung p wird hinter den verglichenen Mittelwerten aufgeführt.

	Gruppe A			Gruppe B			
Min.	$\bar{x}$	$\pm$	s (%)	$\bar{x}$	$\pm$	s (%)	p
10'	0,14	0,1		0,11	0,04		< 0,5
20'	0,33	0,09		0,23	0,08		< 0,1
40'	0,57	0,1		0,39	0,12		< 0,02
60'	0,71	0,06		0,49	0,06		< 0,01
80'	0,73	0,07		0,56	0,08		< 0,005

	Gruppe A			Gruppe C			
Min.	$\bar{x}$	$\pm$	s (%)	$\bar{x}$	$\pm$	s (%)	p
10'	0,14	0,1		0,18	0,06		< 0,4
20'	0,33	0,09		0,39	0,07		< 0,2
40'	0,57	0,1		0,60	0,06		< 0,5
60'	0,71	0,06		0,66	0,06		< 0,2
80'	0,73	0,07		0,67	0,07		< 0,2

	Gruppe B			Gruppe C			
Min.	$\bar{x}$	$\pm$	s (%)	$\bar{x}$	$\pm$	s (%)	p
10'	0,11	0,04		0,18	0,06		< 0,025
20'	0,23	0,08		0,39	0,07		< 0,005
40'	0,39	0,12		0,60	0,06		< 0,005
60'	0,49	0,06		0,66	0,06		< 0,001
80'	0,56	0,08		0,67	0,07		< 0,002

Die Unterschiede zwischen den Mittelwerten von Gruppe A und C und denjenigen der Gruppe B sind bei den Messungen zwischen der 20. und 80. Minute signifikant.

Zwischen den Mittelwerten der Gruppe A und der Gruppe C hingegen lassen sich statistisch keine signifikanten Unterschiede nachweisen.

G. Diskussion der Ergebnisse

Versuche am Ganztier

Wir konnten die Untersuchungsergebnisse von Hoeflmayr und Fried (2) reproduzieren. Während die genannten Autoren den blutalkoholsenkenden Effekt des Diäthanolamin-Rutinats bei einmaliger Messung des Blutalkoholspiegels 30 Minuten nach der Alkoholgabe feststellten, haben wir die Versuchsdauer auf 6 Stunden ausgedehnt. Wir waren so in der Lage, das Verhalten der Blutalkoholkurve unter Einwirkung von Diäthanolamin und den anderen von uns verwendeten Testsubstanzen über einen längeren Zeitraum zu beobachten.

Bei Hoeflmayr und Fried (2) lagen die Blutalkoholwerte der mit Diäthanolamin-Rutinat vorbehandelten Versuchsgruppe um 40 bis 50 % unter denen der Kontrollgruppe. Unser 30-Minutenwert im vergleichbaren Versuch zeigt mit 46,4 % eine sehr gute Übereinstimmung. Wie aus Abbildung 2 hervorgeht, zeigt der 15-Minutenwert der Versuchstiere mit 54,7 % im Mittel eine noch deutlichere Senkung gegenüber der Kontrollgruppe. Der Anstieg der Blutalkoholkurve bei den Versuchstieren ist gegenüber dem Kontrollkollektiv zumindest während der ersten Stunde hochsignifikant verzögert. Auch der Umkehrpunkt der Alkoholkurve tritt bei der Versuchsgruppe später als bei der Kontrollgruppe auf. Mit fortschreitender Versuchsdauer verringert sich die Spanne zwischen Versuchsgruppe und Kontrollgruppe soweit, daß es sogar nach 3 Stunden zu einer Überschneidung der beiden Kurven kommt. Es resultieren also in der Folge bei den mit Diäthanolamin-Rutinat behandelten Tieren bis zum Ende des Versuches höhere Blutalkoholkonzentrationen als bei der Kontrollgruppe.

Wir gehen davon aus, daß jeder Meßpunkt auf der Blutalkoholkurve Ausdruck für das zu diesem Zeitpunkt vorhandene Verhältnis zwischen Resorption, Abbau und Elimination des Alkohols darstellt. Im Umkehrpunkt der Alkoholkurve halten sich Resorption einerseits und Abbau, bzw. Elimination andererseits die Waage.

Langsamere Anstieg der Blutalkoholkonzentrationen und langsamere Elimination des Alkohols aus dem Blut bei den Versuchstieren können Ausdruck einer zeitlichen Verlängerung der Resorption von Alkohol aus dem Gastrointestinaltrakt der Ratte sein. Auch während der Eliminationsphase würden mit verhältnismäßig konstanter Rate geringe Alkoholmengen in das Blut nachströmen. Das Verhältnis von Resorption zu Elimination würde unter Einwirken von Diäthanolamin-Rutinat zuungunsten der Elimination im abfallenden Kurvenschenkel der Alkoholkurve verschoben. Daß der Abfall der Blutalkoholkonzentrationen auch bei den Versuchstieren relativ linear erfolgt, würde für die konstante Rate dieser verzögerten Resorption sprechen.

Es dürfte sich hier, berücksichtigt man die später zu diskutierenden Versuchsergebnisse am isolierten, erweiterten Dünndarm der Ratte, um einen typischen "Nahrungseffekt" handeln. Die verzögerte Resorption führt zu einem sogenannten "Alkoholdefizit", durch das, nach Elbel (1), "geringere im Körper in der Zeiteinheit oder überhaupt zur Wirkung gelangende Alkoholmengen" bedingt werden.

Ausdruck des "Alkoholdefizits" ist das um 17,2 % niedrigere Maximum der Alkoholkurve bei den Versuchstieren.

Bei den weiteren Versuchen an der intakten, lebenden Ratte erwies es sich, daß Rutin allein in der gewähl-

ten Dosierung und wasserlöslichen chemischen Verbindung (als Natriumsalz des Rutinschwefelsäureesters) keine blutalkoholsenkende Wirkung entfaltet (Abb. 4).

Diäthanolamin jedoch als 5 % w/v Lösung zeigt, zumindest während der ersten Versuchsstunden, fast die identische blutalkoholsenkende Wirkung wie das Rutinsalz des Diäthanolamins. In diesem Versuch (Abb. 3) fallen die Maxima der Blutalkoholkurven von Versuchsgruppe und Kontrollgruppe in der zweiten Stunde zusammen. Auch hier überschneiden sich die beiden Alkoholkurven in der dritten Stunde. Die statistische Überprüfung der Meßergebnisse zeigt jedoch, daß nach der zweiten Stunde die Unterschiede der Mittelwerte von Versuchsgruppe und Kontrollgruppe nicht signifikant sind.

Ohne Frage ist die Resorptionsverzögerung in den Versuchen mit Diäthanolamin-Rutinat, insbesondere die zeitliche Verzögerung der Resorption, deutlicher zum Ausdruck gekommen.

Die blutalkoholsenkende Wirkung des Diäthanolamins scheint nur in relativ hoher Dosierung zu erfolgen. Bei Dosisverminderung des Diäthanolamins (Abb. 5) zeigt sich zwar die gleiche Kurvencharakteristik wie in Abb. 2 und 3, eine signifikante Verzögerung der Resorption und Elimination läßt sich aber, im Gegensatz zu den Angaben von Hoeflmayr und Fried (2), nicht zeigen.

Unser Verdacht, daß es sich bei der blutalkoholsenkenden Wirkung des Diäthanolamins um eine Resorptionsbehinderung des Alkohols handelt, wurde bestätigt durch die Versuche, in denen wir den Alkohol nicht oral, sondern parenteral verabfolgten. Wie aus Abb. 6 deutlich zu erkennen ist, zeigten die Alkoholkurven bei Versuchsgruppe und Kontrollgruppe nach parenteraler Alkoholgabe einen fast identischen Verlauf.

Zur Abklärung möglicher gemeinsamer, in einer homologen chemischen Struktur begründeter Eigenschaften des Diäthanolamins und des Alkohols, behandelten wir ein Versuchskollektiv mit Äthanolamin, einem einfacheren Aminoalkohol (Abb. 7). Auch in diesem Versuch fand sich bei der Versuchsgruppe eine deutliche Verzögerung des Anstiegs der Alkoholkurve, während sich die Elimination des Alkohols aus dem Blut fast mit der gleichen Geschwindigkeit vollzog wie bei der Kontrollgruppe.

Bei der ausgeprägten Resorptionsverzögerung in diesem Versuch stellt sich die Frage, ob nicht die blutalkoholsenkende Wirkung von Diäthanolamin und Äthanolamin Ausdruck einer Gruppeneigenschaft von Aminoalkoholen ist.

Versuche am isolierten, evertierten Dünndarm der Ratte.

In diesem in vitro Versuch konnten wir am isolierten, evertierten Dünndarm der Ratte unsere Vermutung, daß es sich bei der blutalkoholsenkenden Wirkung von Diäthanolamin um eine Resorptionsverzögerung des Alkohols handelt, erhärten.

Wir beobachteten über 80 Minuten die Diffusion von Alkohol durch die Darmwand mit und ohne Zusatz von Diäthanolamin zum Diffusionsmedium (Abb. 8 und 9). Wir konnten feststellen, daß sich die Diffusionskurven dieser beiden Versuche signifikant voneinander unterscheiden. Während sich bei Gruppe A, Abb. 8, sehr rasch ein Konzentrationsausgleich einstellte, war dies bei Gruppe B nach 80 Minuten noch nicht der Fall.

Da wir bei diesem Versuch eine 5 % w/v Diäthanolaminlösung eingesetzt hatten, waren die serumisotonen Eigenschaften der verwendeten Pufferlösungen verloren gegangen. Um die Spezifität des Diäthanolamineffektes zu sichern, führten wir Kontrollversuche mit einem hypertonen Kochsalz-Puffergemisch durch. Dieses Kochsalz-Puffergemisch war dem 5 % w/v Diäthanolamin-Puffergemisch isoton. In Abb. 10 kommt

deutlich zum Ausdruck, daß sich bei Verwenden einer hypertonen Kochsalzlösung keine Behinderung der Diffusion des Alkohols durch die Darmwand erzielen läßt und demnach der Effekt des Diäthanolamins spezifisch ist.

Hoeflmayr und Fried (2) mußten bei der Deutung des von ihnen beobachteten alkoholsenkenden Effektes von Diäthanolamin-Rutinat offenlassen, ob es sich hier um eine Beschleunigung des oxydativen Abbaus des Alkohols oder um einen anderen Effekt handelt.

Die Frage nach der wirksamen Komponente in der chemischen Verbindung Diäthanolamin-Rutinat ließen die Autoren in ihrem Bericht über ihre Beobachtungen ebenfalls unbeantwortet. In Kontrollversuchen mit Gaben von Diäthanolamin allein war ihnen jedoch der blutalkoholsenkende Effekt dieser Substanz aufgefallen.

Unsere Versuche erlauben es, die Wirkung des Diäthanolamin-Rutinats als Resorptionsverzögerung zu deuten, wobei der Aminoalkohol Diäthanolamin allein mit großer Wahrscheinlichkeit für diesen Effekt verantwortlich zu machen ist.

Diäthanolamin bewirkt sicher keine Beschleunigung des oxydativen Abbaus des Alkohols. Gegen eine Beschleunigung des oxydativen Alkoholabbaus spricht auch der Verlauf der Blutalkoholkurve bei den Versuchstieren, die gegenüber den Kontrollen eine, wenn auch nicht immer signifikante, Eliminationsverzögerung aufweisen.

In eigenen Experimenten ließ sich mit Diäthanolamin die Aktivität des Metalloenzym ADH im Rattenleberhomogenat hemmen. Dajani (10) beschreibt den Aminoalkohol Äthanolamin als wirksamen Inhibitor der ADH.

Vergleicht man in Versuchen am Ganztier die prozentuale Senkung der Alkoholkonzentrationen bei der Versuchsgruppe mit den Werten der Kontrollen, so findet sich in den Experimenten mit Diäthanolamin-Rutinat einerseits und Diäthanolamin andererseits eine gute Übereinstimmung. Eine

blutalkoholsenkende Wirkung des Rutins ist sicher auszu= schließen.

Betrachtet man den abfallenden Kurvenschenkel, so ist ge= gegenüber den Kontrollen in den Versuchen mit Diäthanolamin- Rutinat die Verzögerung der Elimination deutlicher als in den Versuchen mit Diäthanolamin allein.

Es wäre denkbar, daß sich die kapillarabdichtende Wirkung des Rutins bemerkbar macht, indem ein zügiges Abströmen des Alkohols aus der Blutbahn beeinträchtigt wird. Auf diese Weise würden geringere Mengen Äthanol in der Zeit= einheit dem enzymatischen Abbau in der Leber zur Verfügung gestellt werden. Da in den Kontrollversuchen mit Rutin al= lein jedoch eine ähnliche Eliminationsverzögerung nicht auftrat, muß an einer derartigen Deutung mit Recht gezwei= felt werden.

Es sollte auch die Möglichkeit diskutiert werden, daß die Verzögerung der Elimination des Alkohols aus dem Blut auf eine Hemmung der Aktivität der Leber-ADH durch Diäthanol= amin zurückzuführen sein könnte.

Um eine ca. 50 %ige Hemmung der Aktivität der ADH im Le= berhomogenat der Ratte erzielen zu können, mußte in eige= nen Experimenten das Reaktionsgemisch mit 0,5 Mol Diätha= nolamin pro Liter angesetzt werden. Es erscheint uns un= wahrscheinlich, daß die -bei Gaben von 15 ml einer 0,475 M Diäthanolaminlösung pro kg Ratte- am Ort der Äthanolox= ydation erreichbaren Diäthanolaminkonzentrationen ausrei= chen würden, eine Hemmung der ADH-Aktivität zu bewirken, die für die von uns beobachteten Eliminationsverzögerun= gen verantwortlich zu machen wäre. Ein weiteres Argument gegen eine eventuell stattfindende Hemmung der ADH bei den von uns verwendeten Diäthanolaminkonzentrationen ist die Tatsache, daß bei parenteraler Gabe des Alkohols keine Verzögerung der Elimination des Alkohols aus dem Blut zu beobachten war.

Wir neigen eher zu der Ansicht, daß zufällig in den Versuchen mit Diäthanolamin-Rutinat die durch eine zeitliche Verlängerung der Resorption bedingte Eliminationsverzögerung deutlicher als in den Versuchen mit Diäthanolamin zum Ausdruck gekommen ist.

Ungeklärt bleibt immer noch die Frage nach dem Mechanismus der Behinderung der Alkoholdiffusion im Darm.

Die Resorption einer Substanz aus dem Magen-Darmtrakt kann

1. durch aktiven Transport
2. durch gerichtete Diffusion und
3. durch passive, dem Gefälle folgende Diffusion

erfolgen. Wie aus den Versuchen am isolierten, evertierten Dünndarm deutlich wird, diffundiert der Alkohol passiv dem Gefälle folgend durch die Darmwand.

Eine Behinderung dieser passiven Diffusion wäre unter bestimmten Voraussetzungen vorstellbar.

Zunächst müßte an eine chemische Reaktion zwischen Äthanol und dem Aminoalkohol gedacht werden. Eine neu entstandene chemische Verbindung würde die Diffusionsbedingungen entscheidend verändern können.

Weiterhin könnte eine enzymatische Reaktion diskutiert werden, die in die Diffusion des Alkohols eingeschaltet ist und die durch Aminoalkohole, wie Diäthanolamin und Äthanolamin, möglicherweise kompetitiv gehemmt wird.

Wie orientierende Untersuchungen von Hoeflmayr und Fried (2) zeigten, läßt sich eine gleichsinnige Wirkung des Diäthanolamins am Menschen nicht ausschließen. Inwieweit sich unsere Untersuchungsergebnisse, die an der Ratte gewonnen worden sind, auf den Menschen übertragen lassen, müßte überprüft werden.

B. Zusammenfassung

An weiblichen Wistarratten wurden die blutalkoholsenkenden Eigenschaften von Diäthanolamin-Rutinat, Diäthanolamin, wasserlöslichem Rutin und Äthanolamin untersucht. In einem in vitro Versuch am isolierten, evertierten Dünndarm weiblicher Wistarratten verfolgten wir die Diffusion von Äthylalkohol mit und ohne Zusatz von Diäthanolamin zum Diffusionsmedium.

Am lebenden Ganztier zeigten Diäthanolamin-Rutinat, Diäthanolamin und Äthanolamin nach oraler Gabe der Testlösungen und des Alkohols eine deutliche blutalkoholsenkende Wirkung, die sich in einem deutlich abgeflachten Anstieg der Blutalkoholkurve ausdrückte. Rutin zeigte diese Wirkung nicht. Nach Behandeln der Versuchstiere mit Diäthanolamin-Rutinat und angedeutet nach Verwenden von Diäthanolamin war die Elimination des Alkohols aus der Blutbahn verzögert.

Wurde Äthanol nicht oral, sondern parenteral verabfolgt, so ließ sich mit Diäthanolamin keine Veränderung der Blutalkoholkurve hervorrufen.

Im in vitro Versuch am isolierten, evertierten Dünndarm der Ratte ließ sich bei Zusatz von Diäthanolamin zum Diffusionsmedium gegenüber den Kontrolltieren eine deutliche Verzögerung der Diffusion von Alkohol durch die Darmwand nachweisen.

Wir halten den Aminoalkohol Diäthanolamin in der Verbindung Diäthanolamin-Rutinat für die wirksame blutalkoholsenkende Komponente. Die blutalkoholsenkende Wirkung deuten wir als sogenannten Nahrungseffekt. Die Verzögerung der enteralen Resorption von Alkohol äußert sich in einem langsameren Anstieg und Abfall der Blutalkoholkurve.

Orientierende Versuche mit Äthanolamin lassen vermuten, daß die verzögernde Wirkung auf die Resorption von Alkohol eine Gruppeneigenschaft bestimmter Aminoalkohole darstellt.

I. Literaturverzeichnis.

1. Elbel, H., Schleyer, F.: Blutalkohol. 2. Auflage, Georg Thieme Verlag Stuttgart (1956).
2. Hoeflmayr, J., Fried, R.: Senkung der Blutalkoholkonzentration durch Diäthanolamin - Rutinat im Tierversuch. Medizin und Ernährung 8, 217 (1967).
3. Elmslie, R.G., Harvey, N.: Alcohol Absorption Rate from Different Parts of the Gut. Quart. J. Stud. Alc. 29, 308, (1968).
4. Berggren, S.M., Goldberg, L.: The Absorption of Ethylalcohol from the Gastrointestinal Tract as a Diffusion Process. Acta physiol. scand. 1, 246 (1940).
5. Büttner, H.: Aldehyd - und Alkoholdehydrogenase - Aktivität in Leber und Niere der Ratte. Biochem. Z. 341, 300 (1965).
6. Lester, D.: Endogenous Ethanol: A review. Quart. J. Stud. Alc. 22, 554 (1961).
7. Racker, E.: Liver Aldehyde Dehydrogenase. In Colowick, S.P., Kaplan, N.O.: Methods in Enzymology. Vol. I, p. 514 Academic Press Inc. New York (1955).
8. Heinz, F., Lamprecht, W.: Enzyme des Fruktosestoffwechsels. Aktivität und Verteilung in der Leber der Ratte. Hoppe-Seyler's Z. physiol. Chem. 348, 855 (1967).
9. Lieber, C.S.: Hepatic and Metabolic Effects of Alcohol. Gastroenterology 50, 119 (1966).

10. Dajani, R.M., Danielski, J., Orten, J.M.: The Utilization of Ethanol. II. The Alcohol-Acetaldehyde Dehydrogenase Systems in the Livers of Alcohol-Treated Rats. *J. Nutrition* 80, 196 (1963).
11. Russell, P.T., van Bruggen, J.T.: Ethanol Metabolism in the Intact Rat. *J. Biol. Chem.* 239, 719 (1964).
12. Lundquist, F., Tygstrup, N., Winkler, K., Mellemgaard, K., Munck-Peterson, S.: Ethanol Metabolism and Production of Free Acetate in the Human Liver. *J. Clin. Invest.* 41, 955 (1962).
13. Lieber, C.S., Davidson, C.S.: Some Metabolic Effects of Ethyl Alcohol. *Amer. J. Med.* 33, 319 (1962).
14. Forsander, O.A., Räihä, N.C.R.: Metabolites Produced in the Liver during Alcohol Oxidation. *J. Biol. Chem.* 235, 34 (1960).
15. Curran, G.L., Rittenberg, D.: The Role of Ethyl Alcohol in the Biological Synthesis of Cholesterol. *J. Biol. Chem.* 190, 17 (1950).
16. Smith, M.E., Newman, H.W.: Ethanol-1-C¹⁴ and Acetate-1-C¹⁴ Incorporation into Lipid Fractions in the Mouse. *Proc. Soc. Exp. Biol. Med.* 104, 282 (1960),
17. Schiller, D., Burbridge, N., Sutherland, V.C., Simon, A.: The Conversion of Labeled Ethanol to Glycerol and Glycogen. *Quart. J. Stud. Alc.* 20, 432 (1959).
18. Racker, E.: Aldehyde Dehydrogenase, a Diphosphopyridine Nucleotide-Linked Enzyme. *J. Biol. Chem.* 177, 883 (1949).
19. Smith, M.E., Newman, H.W.: The Rate of Ethanol Metabolism in Fed and Fasting Animals. *J. Biol. Chem.* 234, 1544 (1959).

20. Räihä, N.C.R., Oura, E.: Effect of Ethanol Oxidation on Levels of Pyridine Nucleotides in Liver and Yeast. Proc. Soc. Exp. Biol. Med. 109, 908 (1962).
21. Forsander, O.A., Räihä, N., Salaspuro, M., Mäenpää, P.: Influence of Ethanol on the Liver Metabolism of Fed and Starved Rats. Biochem. J. 94, 259 (1965).
22. Forsander, O.A.: Influence of the Metabolism of Ethanol on the Lactate/Pyruvate Ratio of Rat-Liver Slices. Biochem. J. 98, 244 (1966).
23. Schimassek, H.: Der Einfluß der Leber auf den extracellulären Redox-Quotienten Lactat/Pyruvat. Biochem. Z. 336, 468 (1963).
24. Büttner, H.: Äthanolunverträglichkeit beim Menschen nach Sulfonylharnstoffen. Dtsch. Arch. klin. Med. 207, 1 (1961).
25. Leloir, L.F., Muñoz, J.M.: Ethyl Alcohol Metabolism in Animal Tissues. Biochem. J. 32, 299 (1938).
26. Forsander, O.A.: Influence of the Metabolism of Ethanol on the Lactate/Pyruvate Ratio of Rat-Liver Slices. Biochem. J. 98, 244 (1966).
27. Salaspuro, M.P., Mäenpää, P.A.: Influence of Ethanol on the Metabolism of Perfused Normal, Fatty and Cirrhotic Rat Livers. Biochem. J. 100, 768 (1966).
28. Cori, C.F., Villiaume, E.L., Cori, G.T.: Studies on Intestinal Absorption. II. The Absorption of Ethyl Alcohol. J. Biol. Chem. 87, 19 (1930).
29. Widmark, E.M.P.: Die theoretischen Grundlagen und die praktische Verwendbarkeit der gerichtlich-medizinischen Alkoholbestimmung. Urban & Schwarzenberg-Verlag, Berlin-Wien (1932).

30. Ponsold, A.: Lehrbuch der gerichtlichen Medizin. 2. Auflage, Georg Thieme Verlag, Stuttgart (1957).
31. Wagner, K., Wagner, H.J.: Handbuch der Verkehrsmedizin. Springer Verlag Berlin, Heidelberg, New York (1968).
32. Ponsold, A.: Lehrbuch der gerichtlichen Medizin. 3. Auflage. Georg Thieme Verlag, Stuttgart (1967).
33. Stuhlfauth, K., Engelhardt-Gölkel, A., Schaffry, J.: Untersuchungen über den enzymatischen Alkoholabbau beim Menschen unter besonderer Berücksichtigung des Intermediärstoffwechsels. Klin. Wschr. 33, 888 (1955).
34. Horn, R.S., Manthei, R.W.: Ethanol Metabolism in Chronic Protein Deficiency. J. Pharmacol. Exp. Ther. 147, 385 (1965).
35. Platonow, N., Coldwell, B.B.: Metabolism of Ethanol in Cold Environment. II. Effect of Dose on Rate. Quart. J. Stud. Alc. 29, 1 (1968).
36. Jacobsen, E.: The Metabolism of Ethyl Alcohol. Pharmacol. Rev. 4, 107 (1952).
37. Wille, R., Steigleder, E.: Zur Frage der Rückrechnung von niedrigen Blutalkoholkonzentrationen. Blutalkohol 3, 419 (1966).
38. Majchrowicz, E., Bercaw, B.L., Cole, W.M., Gregory, D.H.: Nicotinamide Adenine Dinucleotide and the Metabolism of Ethanol and Acetaldehyde. Quart. J. Stud. Alc. 28, 213 (1967).
39. Theorell, H., Bonnichsen, R.: Studies on Liver Alcohol Dehydrogenase. Acta Chem. Scand. 5, 1105 (1951).
40. Theorell, H., Chance, B.: Studies on Liver Alcohol Dehydrogenase. Acta Chem. Scand. 5, 1127 (1951).

41. Holzer, H., Schneider, S.: Zum Mechanismus der Beeinflussung der Alkoholoxydation in der Leber durch Fruktose. *Klin. Wschr.* 33, 1006 (1955).
42. Tygstrup, N., Winkler, K., Lundquist, F.: The Mechanism of the Fructose Effect on the Ethanol Metabolism of the Human Liver. *J. Clin. Invest.* 44, 817 (1965).
43. Widmark, E.M.P.: Über die Einwirkung von Aminosäuren auf den Alkoholgehalt des Blutes. *Biochem. Z.* 265, 237 (1933).
44. Gremels, H.: Zur Substratsteuerung des Stoffwechsels und ihrer therapeutischen Anwendung am Menschen. *Naunyn-Schmiedeberg's Arch. exp. Path. Pharmacol.* 205, 57 (1948).
45. Stuhlfauth, K., Neumaier, H.: Die Wirkung der Laevulose auf Alkoholintoxikationen. *Med. Klin.* 46, 591 (1951).
46. Pletscher, A., Bernstein, A., Staub, H.: Zur Beeinflussung der Umsatzgeschwindigkeit des Alkohols. I. Die Beschleunigung des oxydativen Alkoholabbaus durch Fruktose. *Helv. physiol. pharmacol. Acta* 10, 74 (1952).
47. Lundquist, F., Wolthers, H.: The Influence of Fructose on the Kinetics of Alcohol Elimination in Man. *Acta pharmacol. (Kbh.)* 14, 290 (1958).
48. Leutnardt, F., Testa, E., Wolf, H.P.: Der enzymatische Abbau des Fruktose-1-phosphats in der Leber. III. Mitteilung über den Stoffwechsel der Fruktose in der Leber. *Helv. Chim. Acta* 36, 227 (1953).
49. Bücher, Th., Redetzki, H.: Eine spezifische photometrische Bestimmung von Äthylalkohol auf fermentativem Wege. *Klin. Wschr.* 29, 615 (1951).

50. Mattenheimer, H.: Mikromethoden für das klinisch-chemische und biochemische Laboratorium. Walter de Gruyter Verlag, Berlin (1961).
51. Leithoff, H., Chan, S.Y.: Eine Ultramikromethode zur enzymatischen Blutalkoholbestimmung (ADH-Methode). Med. Welt 2011 (1964).
52. Crane, R.K., Wilson, T.H.: In vitro Method for the Study of the Rate of Intestinal Absorption of Sugar. J. Appl. Physiol. 12, 145 (1958).
53. Wilson, T.H., Wiseman, G.: Metabolic Activity of the Small Intestine of the Rat and Golden Hamster (*Mesocricetus auratus*). J. Physiol. 123, 126 (1954).
54. Krebs, H.A., Henseleit, K.: Untersuchungen über die Harnstoffbildung im Tierkörper. Hoppe Seyler's Z. Physiol. Chem. 210, 33 (1932).

Wirkung des Dithanolamin-Rutlnats
auf die Blutalkoholkonzentrationen in Promille nach oraler Verabfolgung des Alkohols (Abb. 2)

Versuchstiere	15 Min.	30 Min.	1 h	2 h	3 h	4 h	5 h	6 h
Ratte Nr. 124 A								
123	0.37	0.66	1.04	1.3	1.36	1.29	1.08	-
126	0.38	0.74	1.04	1.23	1.22	1.26	1.12	-
127	0.32	0.6	0.83	1.16	1.02	0.89	0.64	-
134	0.23	0.38	0.66	0.98	0.95	0.66	0.35	-
135	0.76	0.82	1.46	1.74	1.47	1.1	0.86	0.6
138	0.6	1.02	1.3	1.56	1.29	1.02	0.92	0.62
139	0.45	0.76	1.11	1.35	1.11	0.82	0.62	0.46
142	0.48	0.88	1.38	1.84	1.54	1.24	0.88	0.44
143	0.47	1.0	1.66	1.74	1.5	1.14	0.72	0.38
150	0.37	0.72	1.17	1.67	1.46	0.9	0.49	0.15
151	0.29	0.67	1.09	1.26	1.4	1.09	0.92	0.7
	0.30	0.58	1.2	1.52	1.46	1.45	1.19	0.84
n = 12	n = 12	n = 12	n = 12	n = 12	n = 12	n = 12	n = 12	n = 8
$\bar{x}$ = 0.42	$\bar{x}$ = 0.74	$\bar{x}$ = 1.16	$\bar{x}$ = 1.45	$\bar{x}$ = 1.32	$\bar{x}$ = 1.08	$\bar{x}$ = 0.82	$\bar{x}$ = 0.52	
S = $\pm$ 0.15	S = $\pm$ 0.18	S = $\pm$ 0.27	S = $\pm$ 0.27	S = $\pm$ 0.2	S = $\pm$ 0.23	S = $\pm$ 0.26	S = $\pm$ 0.21	

Wirkung des Diäthanolamin-Rutinats
auf die Blutalkoholkonzentrationen in Promille nach oraler Verabfolgung des Alkohols (Abb. 2)

Kontrolltiere	15 Min.	30 Min.	1 ^h	2 ^h	3 ^h	4 ^h	5 ^h	6 ^h
Ratte Nr. 121	0.92	1.48	1.84	1.68	1.36	1.04	0.61	-
122	0.72	1.48	1.81	1.79	1.56	1.3	0.99	-
124 B	1.02	1.62	1.89	1.72	1.29	0.98	0.7	-
125	0.9	1.62	1.84	1.82	1.56	1.25	0.92	-
132	1.1	1.49	1.96	1.67	1.36	0.98	0.68	0.22
133	0.85	1.04	1.6	1.56	1.26	0.96	0.74	0.21
136	1.25	1.62	1.93	1.75	1.36	0.9	0.52	0.14
137	1.56	1.66	1.88	1.64	1.19	0.75	0.39	0.11
140	0.6	0.94	1.38	1.5	1.08	0.65	0.18	∅
141	0.74	1.26	1.78	1.72	1.27	0.83	0.35	∅
148	0.6	1.1	1.44	1.53	1.21	0.86	0.56	0.26
149	0.77	1.21	1.69	1.65	1.43	1.12	0.8	0.43
	n = 12	n = 12	n = 12	n = 12	n = 12	n = 12	n = 12	n = 8
	$\bar{x} = 0.92$	$\bar{x} = 1.38$	$\bar{x} = 1.75$	$\bar{x} = 1.67$	$\bar{x} = 1.33$	$\bar{x} = 0.97$	$\bar{x} = 0.62$	$\bar{x} = 0.17$
	$S = +0.28$	$S = +0.25$	$S = +0.19$	$S = +0.1$	$S = +0.14$	$S = +0.19$	$S = +0.24$	$S = +0.14$

Wirkung einer 5 % w/v Diäthanolaminlösung auf
die Blutalkoholkonzentration in Promille nach oraler Verabfolgung des Alkohols (Abb. 3)

Versuchstiere	15 Min.	30 Min.	1 h	2 h	3 h	4 h	5 h	6 h
Ratte Nr. 146	0.27	0.57	1.12	1.38	1.12	0.76	0.4	0.1
147	0.24	0.44	0.74	1.76	1.54	1.18	0.89	0.62
154	0.24	0.8	1.22	1.58	1.39	1.24	0.85	0.56
155	0.3	0.61	1.14	1.5	1.64	1.51	1.17	0.94
158	0.43	0.86	1.17	1.5	1.39	1.08	0.8	0.54
159	0.14	0.28	0.5	1.06	1.09	0.89	0.71	0.46
162	0.39	0.79	1.51	1.62	1.33	0.95	0.73	0.35
163	—	0.86	1.15	1.29	1.41	1.09	0.86	0.52
166	0.35	0.61	0.9	1.33	1.19	0.78	0.44	0.19
167	0.5	0.85	1.35	1.85	1.74	1.37	0.94	0.62
170	0.5	1.05	1.35	1.5	1.19	0.73	0.28	Ø
n = 10		n = 11	n = 11	n = 11	n = 11	n = 11	n = 11	n = 11
$\bar{x}$ = 0.34		$\bar{x}$ = 0.70	$\bar{x}$ = 1.1	$\bar{x}$ = 1.49	$\bar{x}$ = 1.37	$\bar{x}$ = 1.05	$\bar{x}$ = 0.73	$\bar{x}$ = 0.45
S = $\pm$ 0.12		S = $\pm$ 0.22	S = $\pm$ 0.29	S = $\pm$ 0.22	S = $\pm$ 0.21	S = $\pm$ 0.26	S = $\pm$ 0.26	S = $\pm$ 0.27

Wirkung einer 5 % w/v Diäthanolaminlösung auf
die Blutalkoholkonzentration in Promille nach oraler Verabfolgung des Alkohols (Abb. 3)

Kontrolltiere	15 Min.	30 Min.	1 ^h	2 ^h	3 ^h	4 ^h	5 ^h	6 ^h
Ratte Nr. 144	0.61	1.19	1.73	1.62	1.18	0.81	0.39	∅
145	0.48	0.63	0.96	1.21	1.14	0.9	0.65	0.48
152	0.74	1.54	1.87	1.72	1.31	1.07	0.73	0.4
153	1.08	1.68	1.87	1.86	1.61	1.36	1.0	0.66
156	0.54	0.92	1.54	1.63	1.2	0.89	0.6	0.28
157	0.73	1.09	1.48	1.6	1.26	0.94	0.75	0.38
160	0.58	1.19	1.62	1.67	1.53	1.32	1.0	0.61
161	0.71	1.33	1.74	1.6	1.36	0.96	0.57	0.25
164	0.78	1.43	1.72	1.95	1.62	1.26	0.76	0.34
165	0.74	1.13	1.55	1.68	1.4	1.0	0.54	0.26
169	1.34	1.62	1.96	1.78	1.13	0.65	0.18	∅
	n = 11	n = 11	n = 11	n = 11	n = 11	n = 11	n = 11	n = 11
	$\bar{x}$ = 0.75	$\bar{x}$ = 1.25	$\bar{x}$ = 1.64	$\bar{x}$ = 1.67	$\bar{x}$ = 1.34	$\bar{x}$ = 1.01	$\bar{x}$ = 0.65	$\bar{x}$ = 0.33
	S = +0.25	S = +0.31	S = +0.27	S = +0.19	S = +0.18	S = +0.22	S = +0.24	S = +0.21

Wirkung von Rutin auf die Blutalkoholkonzentration
in Promille nach oraler Verabfolgung des Alkohols (Abb. 4)

Versuchstiere	15 Min.	30 Min.	1 h	2 h	3 h	4 h	5 h	6 h
Ratte Nr. 174	0.53	1.14	1.74	1.63	1.22	0.99	0.64	0.36
175	0.17	0.54	1.25	1.33	1.1	0.73	0.45	0.07
178	0.76	1.41	1.79	1.76	1.46	1.04	0.59	0.15
179	0.86	1.46	1.95	1.66	1.37	1.05	0.6	0.2
182	0.81	1.46	1.63	1.36	1.08	0.74	0.26	0
183	1.02	1.58	1.93	1.66	1.44	1.01	0.67	0.24
186	0.74	1.38	1.79	1.66	1.32	0.9	0.46	0.04
187	0.91	1.36	1.76	1.8	1.42	1.07	0.7	0.34
190	1.23	1.6	1.83	1.62	1.23	0.79	0.54	0.12
191	1.05	1.55	1.84	1.59	1.36	0.93	0.77	0.37
n = 10		n = 10	n = 10	n = 10	n = 10	n = 10	n = 10	n = 10
$\bar{x} = 0.81$		$\bar{x} = 1.35$	$\bar{x} = 1.75$	$\bar{x} = 1.61$	$\bar{x} = 1.3$	$\bar{x} = 0.93$	$\bar{x} = 0.57$	$\bar{x} = 0.19$
$S = \pm 0.3$		$S = \pm 0.31$	$S = \pm 0.2$	$S = \pm 0.15$	$S = \pm 0.14$	$S = \pm 0.13$	$S = \pm 0.15$	$S = \pm 0.19$

Wirkung von Rutin auf die Blutalkoholkonzentration
in Promille nach oraler Verabfolgung des Alkohols (Abb. 4)

Kontrolltiere	15 Min.	30 Min.	1 ^h	2 ^h	3 ^h	4 ^h	5 ^h	6 ^h
Ratte Nr. 172	0.81	1.31	1.52	1.54	1.18	0.86	0.54	0.21
173	1.3	1.19	1.65	1.7	1.48	1.02	0.73	0.34
176	0.86	1.34	1.53	1.69	1.71	1.06	0.6	0.23
177	0.89	1.17	1.58	1.6	1.53	1.26	0.82	0.43
180	0.94	1.56	1.78	1.7	1.34	0.92	0.44	0.1
181	1.06	1.58	1.82	1.59	1.09	0.83	0.4	0
184	0.74	1.31	1.73	1.68	1.35	0.99	0.63	0.26
185	0.55	1.32	1.69	1.64	1.4	1.04	0.66	0.26
188	0.77	1.26	1.55	1.47	1.04	0.82	0.5	0.24
189	1.12	1.74	1.92	1.66	1.36	1.1	0.86	0.37
	n = 10	n = 10	n = 10	n = 10	n = 10	n = 10	n = 10	n = 10
	$\bar{x}$ = 0.9	$\bar{x}$ = 1.38	$\bar{x}$ = 1.68	$\bar{x}$ = 1.63	$\bar{x}$ = 1.35	$\bar{x}$ = 0.99	$\bar{x}$ = 0.62	$\bar{x}$ = 0.24
	S = +0.21	S = +0.19	S = +0.14	S = +0.08	S = +0.2	S = +0.14	S = +0.15	S = +0.13

Wirkung einer 2,5 % w/v Diäthanolaminlösung auf die
Blutalkoholkonzentration in Promille nach oraler Verabfolgung des Alkohols

(Abb. 5)

Versuchstiere	15 Min.	30 Min.	1 h	2 h	3 h	4 h	5 h	6 h
Ratte Nr. 219	0.6	0.97	1.7	2.02	1.82	1.36	0.73	0.42
220	0.39	0.96	1.72	1.86	1.62	1.1	0.74	0.33
228	0.37	0.66	1.08	1.46	1.35	1.1	0.7	0.25
229	0.29	0.46	0.82	1.28	1.26	0.98	0.65	0.28
232	0.59	0.84	1.3	1.5	1.16	0.81	0.4	0.06
233	0.38	1.09	1.4	1.54	1.24	0.81	0.48	0.14
236	0.61	-	1.52	1.46	1.3	0.98	0.54	0.26
237	0.41	0.64	1.2	1.55	1.6	1.24	0.74	0.29
240	0.77	1.3	1.8	1.9	1.52	0.96	0.3	0
241	0.66	0.94	1.53	1.84	1.6	1.26	0.74	0.36
244	0.44	0.79	1.08	1.4	1.34	1.14	0.79	0.36
245	0.24	0.64	1.02	1.34	1.37	1.38	0.99	0.58
n = 12	n = 11	n = 12	n = 12	n = 12	n = 12	n = 12	n = 12	n = 12
x = 0.48	x = 0.84	x = 1.35	x = 1.6	x = 1.43	x = 1.09	x = 0.65	x = 0.28	
S = $\pm$ 0.16	S = $\pm$ 0.24	S = $\pm$ 0.31	S = $\pm$ 0.24	S = $\pm$ 0.2	S = $\pm$ 0.19	S = $\pm$ 0.19	S = $\pm$ 0.16	

Wirkung einer 2.5 % w/v Diäthanolaminlösung
auf die Blutalkoholkonzentration in Promille nach oraler Verabfolgung des Alkohols (Abb. 5)

Kontrolltiere	15 Min.	30 Min.	1 ^h	2 ^h	3 ^h	4 ^h	5 ^h	6 ^h
Ratte Nr. 217	0.42	0.66	1.14	1.74	1.44	1.02	0.65	0.2
218	0.94	1.58	1.8	1.95	1.71	1.2	0.8	0.32
226	0.44	0.61	0.92	1.28	1.2	0.84	0.38	0.11
227	0.48	1.04	1.35	1.46	1.19	0.81	0.45	0.1
230	0.9	1.28	1.77	1.64*	1.41	1.05	0.69	0.29
231	0.87	1.32	1.62	1.31	1.09	0.46	∅	∅
234	0.45	0.67	1.2	1.23	1.1	0.8	0.44	0.14
235	0.47	0.87	1.4	1.37	1.01	0.46	0.11	∅
238	0.84	1.42	1.92	1.74	1.48	1.04	0.26	∅
239	0.77	1.38	1.83	1.94	1.59	1.14	0.58	0.1
242	0.5	0.91	1.19	1.57	1.46	1.12	0.75	0.42
243	0.87	1.37	1.56	1.6	1.36	1.02	0.63	0.3
	n = 12	n = 12	n = 12	n = 12	n = 12	n = 12	n = 12	n = 12
	x = 0.66	x = 1.09	x = 1.48	x = 1.57	x = 1.33	x = 0.91	x = 0.48	x = 0.17
	S = +0.22	S = +0.34	S = +0.32	S = +0.25	S = +0.22	S = +0.25	S = +0.25	S = +0.14

Wirkung einer 5 % w/v Diäthanolaminlösung
auf die Blutalkoholkonzentration nach parenteraler Verabfolgung des Alkohols (Abb. 6)

Versuchstiere	15 Min.	30 Min.	1 ^h	2 ^h	3 ^h	4 ^h	5 ^h	6 ^h
Ratte Nr. 308	0.45	0.73	1.24	1.25	0.92	0.46	0.06	Ø
309	0.66	1.02	1.59	1.67	1.4	1.18	0.96	0.61
324	0.9	1.46	1.86	1.68	1.04	0.71	0.3	0.12
325	0.83	1.7	1.98	1.85	1.34	1.05	0.68	0.36
328	1.06	1.38	1.99	1.96	1.79	1.22	0.83	0.48
329	2.31	1.97	2.24	1.94	1.53	1.16	0.74	0.38
332	0.71	1.26	1.36	1.6	1.28	0.77	0.48	0.05
333	1.05	1.57	1.85	1.74	1.41	1.02	0.63	0.19
336	1.25	1.54	1.88	1.8	1.54	1.25	0.88	0.44
337	1.09	1.55	2.05	1.94	1.62	1.44	0.99	0.63
n = 10	n = 10	n = 10	n = 10	n = 10	n = 10	n = 10	n = 10	n = 10
$\bar{x} = 1.03$	$\bar{x} = 1.42$	$\bar{x} = 1.82$	$\bar{x} = 1.74$	$\bar{x} = 1.39$	$\bar{x} = 1.03$	$\bar{x} = 0.66$	$\bar{x} = 0.33$	
$S = \pm 0.51$	$S = \pm 0.35$	$S = \pm 0.29$	$S = \pm 0.22$	$S = \pm 0.26$	$S = \pm 0.30$	$S = \pm 0.30$	$S = \pm 0.23$	

Wirkung einer 5%w/v Diäthanolaminlösung
auf die Blutalkoholkonzentration nach parenteraler Verabfolgung des Alkohols (Abb. 6)

Kontrolltiere	15 Min.	30 Min.	1 ^h	2 ^h	3 ^h	4 ^h	5 ^h	6 ^h
Ratte Nr. 306	0.71	0.89	1.36	1.49	1.38	1.09	0.92	0.58
307	0.64	1.02	2.03	1.8	1.46	1.02	0.46	0.06
322	0.91	1.46	1.79	1.54	1.0	0.71	0.31	0.12
323	1.31	1.77	2.04	1.75	1.12	0.8	0.42	∅
326	0.78	1.15	1.72	1.73	1.49	1.03	0.57	0.27
327	1.43	1.91	2.07	1.72	1.25	0.78	0.42	0.08
330	2.26	2.05	2.00	1.88	1.5	1.25	0.9	0.44
331	1.09	1.4	1.93	1.88	1.5	1.19	0.81	0.32
334	1.04	1.55	1.88	1.75	1.53	1.06	0.45	0.16
335	0.8	1.15	1.58	1.52	1.17	0.83	0.72	0.21
n = 10	n = 10	n = 10	n = 10	n = 10	n = 10	n = 10	n = 10	n = 10
$\bar{x} = 1.1$	$\bar{x} = 1.44$	$\bar{x} = 1.84$	$\bar{x} = 1.71$	$\bar{x} = 1.34$	$\bar{x} = 0.98$	$\bar{x} = 0.60$	$\bar{x} = 0.22$	
S = +0.48	S = +0.39	S = +0.23	S = +0.14	S = +0.19	S = +0.18	S = +0.22	S = +0.18	

Wirkung einer 5 % w/v Äthanolamlnlösung
auf die Blutalkoholkonzentration in Promille nach oraler Verabfolgung des Alkohols (Abb. 7)

Versuchstiere	15 Min.	30 Min.	1 ^h	2 ^h	3 ^h	4 ^h	5 ^h	6 ^h
Ratte Nr. 194	0.29	0.48	0.76	1.47	1.22	0.94	0.5	0.11
195	0.46	0.59	0.97	1.39	1.44	1.13	0.64	0.15
199	0.32	0.48	0.75	0.94	0.76	0.35	0.1	0
200	0.49	1.08	1.65	1.68	1.43	1.07	0.6	0.19
204	0.5	1.0	1.59	1.86	1.52	1.17	0.65	0.3
205	0.49	0.75	1.19	1.6	1.66	1.39	1.12	0.64
209	0.22	0.44	1.22	1.72	1.42	0.9	0.36	0.04
210	0.14	0.46	0.95	1.44	1.43	0.98	0.72	0.44
214	0.23	0.78	1.09	1.48	1.29	1.0	0.67	0.08
215	0.01	0.23	0.82	1.2	1.29	1.14	0.82	0.36
n = 10	n = 10	n = 10	n = 10	n = 10	n = 10	n = 10	n = 10	n = 10
$\bar{x}$ = 0.32	$\bar{x}$ = 0.63	$\bar{x}$ = 1.09	$\bar{x}$ = 1.48	$\bar{x}$ = 1.35	$\bar{x}$ = 1.01	$\bar{x}$ = 0.62	$\bar{x}$ = 0.23	
S = $\pm$ 0.17	S = $\pm$ 0.27	S = $\pm$ 0.32	S = $\pm$ 0.27	S = $\pm$ 0.24	S = $\pm$ 0.27	S = $\pm$ 0.27	S = $\pm$ 0.27	S = $\pm$ 0.20

Wirkung einer 5 & w/v Äthanolaminlösung
auf die Blutalkoholkonzentration nach oraler Verabfolgung des Alkohols (Abb. 7)

Kontrolltiere	15 Min.	30 Min.	1 ^h	2 ^h	3 ^h	4 ^h	5 ^h	6 ^h
Ratte Nr. 192	0.79	1.37	1.64	1.74	1.36	1.07	0.62	0.3
193	0.64	1.21	1.62	1.7	1.39	1.0	0.6	0.18
197	1.0	1.29	1.71	1.52	1.33	0.97	0.52	0.17
198	0.67	1.05	1.55	1.6	1.28	1.06	0.65	0.26
202	0.67	1.21	1.96	1.86	1.52	1.39	0.96	0.39
203	0.62	1.34	1.69	1.68	1.34	1.02	0.64	0.1
207	0.22	0.96	1.67	2.05	1.61	1.3	0.95	0.58
208	0.52	1.16	1.58	1.69	1.42	1.04	0.64	0.26
212	0.54	0.89	1.49	1.72	1.36	0.98	0.73	0.05
213	0.27	0.66	1.21	1.34	1.1	0.99	0.46	∅
n = 10	n = 10	n = 10	n = 10	n = 10	n = 10	n = 10	n = 10	n = 10
$\bar{x} = 0.59$	$\bar{x} = 1.11$	$\bar{x} = 1.61$	$\bar{x} = 1.69$	$\bar{x} = 1.37$	$\bar{x} = 1.08$	$\bar{x} = 0.68$	$\bar{x} = 0.23$	
S = +0.23	S = +0.22	S = +0.2	S = +0.19	S = +0.14	S = +0.14	S = +0.16	S = +0.17	

Difusion von Alkohol
durch den isolierten, evertierten Dünndarm der Ratte (Abb. 8)

S = Serosasette
M = Mucosasette

Ratte Nr.	Ausgangskonzentration	S ^{10 Min.} _M	S ^{20 Min.} _M	S ^{40 Min.} _M	S ^{60 Min.} _M	S ^{80 Min.} _M					
266	0.84	0.08	0.82	0.31	0.75	0.46	0.75	0.67	0.72	0.66	0.71
267	0.98	0.05	0.8	0.18	0.84	0.58	0.78	0.69	0.75	0.77	0.82
268	1.04	0.07	0.98	0.32	0.8	0.45	0.77	0.64	0.79	0.76	0.72
269	0.92	0.18	0.81	0.32	0.83	0.72	0.77	0.83	0.74	0.86	0.8
270	0.87	0.03	0.77	0.38	0.72	0.56	0.72	0.65	0.7	0.64	0.73
271	0.92	0.32	0.94	0.41	0.8	0.50	0.77	0.72	0.69	0.68	0.77
272	0.94	0.17	0.8	0.24	0.94	0.51	0.91	0.76	0.75	0.71	0.81
273	0.86	0.2	0.71	0.46	0.7	0.72	0.7	0.71	0.72	0.77	0.68

n = 8	n = 8	n = 8	n = 8	n = 8	n = 8	n = 8	n = 8	n = 8	n = 8	n = 8
$\bar{x} = 0.92$	$\bar{x} = 0.14$	$\bar{x} = 0.83$	$\bar{x} = 0.33$	$\bar{x} = 0.8$	$\bar{x} = 0.57$	$\bar{x} = 0.77$	$\bar{x} = 0.71$	$\bar{x} = 0.73$	$\bar{x} = 0.73$	$\bar{x} = 0.76$
S = ± 0.07	S = ± 0.1	S = ± 0.09	S = ± 0.09	S = ± 0.08	S = ± 0.1	S = ± 0.06	S = ± 0.06	S = ± 0.03	S = ± 0.07	S = ± 0.05

(Alkoholkonzentrationen in Prozent)

Diffusion von Alkohol
durch den isolierten, evertierten Dünndarm der Ratte in Gegenwart einer hypertonen Salzlösung (Abb. 10)

S = Serosaseite
M = Mucosaseite

Ratte Nr.	Ausgangskon- zentration	10 Min. S	M	20 Min. S	M	40 Min. S	M	60 Min. S	M	80 Min. S	M
295	0.93	0.22	0.8	0.37	0.79	0.59	0.72	0.71	0.74	0.72	0.69
297	0.83	0.21	0.74	0.29	0.72	0.48	0.69	0.61	0.67	0.6	0.69
298	0.93	0.1	0.77	0.38	0.72	0.64	0.72	0.7	0.71	0.71	0.72
299	0.86	0.18	0.8	0.44	0.8	0.61	0.77	0.6	0.76	0.62	0.74
300	0.88	0.08	0.77	0.28	0.77	0.57	0.71	0.53	0.67	0.54	0.73
301	0.98	0.16	0.87	0.38	0.81	0.65	0.71	0.68	0.8	0.7	0.79
302	0.97	0.23	0.84	0.42	0.8	0.64	0.73	0.69	0.74	0.72	0.73
304	0.88	0.26	0.79	0.49	0.76	0.66	0.73	0.68	0.74	0.73	0.72
305	0.97	0.19	0.78	0.42	0.79	0.58	0.83	0.72	0.76	0.72	0.82
n = 9	n=9	n=9	n=9	n=9	n=9	n=9	n=9	n=9	n=9	n=9	n=9
x = 0.91	x=0.18	x=0.80	x=0.39	x=0.77	x=0.60	x=0.73	x=0.66	x=0.73	x=0.67	x=0.74	
S = ± 0.05	S=±0.06	S=±0.04	S=±0.07	S=±0.03	S=±0.06	S=±0.04	S=±0.06	S=±0.04	S=±0.07	S=±0.04	

(Alkoholkonzentrationen in Prozent)

Lebenslauf.

Am 27.6.1940 wurde ich, Bernhard Marowski, als Sohn des Amtsgerichtsrates Viktor Marowski und seiner Ehefrau Margot Marowski, geb. Burkhardt, in Berlin geboren.

1944 wurde meine Familie nach Zeitz, Sachsen-Anhalt, evakuiert. Im Jahre 1950 kehrten wir nach Berlin zurück. Hier besuchte ich zunächst die Grundschule, später in der Oberstufe die Lilienthalschule in Berlin-Lichterfelde, wo ich am 5.3.1959 die Reifeprüfung ablegte.

Im Sommersemester 1959 wurde ich an der Freien Universität Berlin für das Studienfach Psychologie immatrikuliert. Zum Sommersemester 1960 wechselte ich die Fakultät und begann ebenfalls an der Freien Universität mit dem Medizinstudium. Hier bestand ich im Frühjahr 1961 das Vorphysikum und im Herbst 1962 das Physikum. Am 25.3.1966 legte ich an der Freien Universität Berlin das Medizinische Staatsexamen ab.

Die Pflichtfächer als Medizinalassistent absolvierte ich am Kreiskrankenhaus Bremervörde. Seit dem 1.12.1967 bin ich am Institut für Klinische Chemie und Klinische Biochemie der Freien Universität Berlin tätig. Zunächst war ich als Medizinalassistent beschäftigt und bin seit meiner Approbation am 2.9.1968 mit der Wahrnehmung der Aufgaben eines wissenschaftlichen Assistenten beauftragt.

